

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年12 月5 日 (05.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/097090 A1

- (51) 国際特許分類: C12N 15/09, C12Q 1/68 (72) 発明者; および  
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05350 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 海保 英子  
(22) 国際出願日: 2002 年5 月31 日 (31.05.2002) (KAIHO,Hideko) [JP/JP]; 〒630-8115 奈良県 奈良市  
(25) 国際出願の言語: 日本語 大宮町 1 丁目 1-2 8 Nara (JP).  
(26) 国際公開の言語: 日本語 (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044  
(30) 優先権データ: 特願2001-165927 2001 年5 月31 日 (31.05.2001) JP 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村  
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬 大和生命ビル Osaka (JP).  
株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修  
(71) 出願人 および (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
(72) 発明者: 山中 伸弥 (YAMANAKA,Shinya) [JP/JP]; BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
〒543-0033 大阪府 大阪市 天王寺区堂ヶ芝 DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
2-9-7-1 4 0 1 Osaka (JP). ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

[続葉有]

(54) Title: GENES WITH ES CELL-SPECIFIC EXPRESSION

(54) 発明の名称: E S 細胞特異的発現遺伝子

(57) Abstract: Probes for screening ES cells characterized by containing one of DNAs respectively comprising the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8, or one of DNAs respectively comprising the base sequences represented by SEQ ID NOS:9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 and 41; and a method of screening ES cells using the same. By identifying a plural number of genes with ES cell-specific expression (ECAT genes) and using the base sequential data of these genes, probes for screening ES cells can be constructed. Efficient screening of ES cells makes it possible to obtain a large amount of ES cells which are expected as applicable to regeneration therapy.

(57) 要約:

本発明は、配列表配列番号 1、2、3、4、5、6、7 または 8 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つ、あるいは配列表配列番号 9、11、13、15、17、19、21、23 または 41 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブおよびそれを用いた E S 細胞のスクリーニング方法に関する。複数の E S 細胞特異的発現遺伝子 (ECAT 遺伝子) を同定し、当該遺伝子群の塩基配列情報を用いることにより、E S 細胞選択用プローブを作成することが可能となる。E S 細胞を効率よく選択することにより、再生医療への応用が期待される E S 細胞の大量の取得が可能となる。



WO 02/097090 A1



LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

## 明細書

## E S細胞特異的発現遺伝子

## 技術分野

本発明は、E S細胞 (embryonic stem cells) に特異的に発現しているE C A T  
5 遺伝子 (ES cell associated transcript gene) およびその利用に関する。

## 背景技術

胚性幹 (E S) 細胞は哺乳動物の早期胚より分離された細胞で、体内のすべての細胞に分化する能力、すなわち分化全能性を維持したまま、半永久的に増殖する。  
E S細胞は1981年にまずマウスで樹立され、ノックアウトマウスによる遺伝子  
10 機能解析という画期的な技術をもたらした。さらに、1998年にヒトE S細胞の樹立が報告されてからは、再生医学への応用が大きく期待されるようになった。E S細胞から分化させた心筋や神経細胞を心筋梗塞や神経変性疾患の患者へ移植して機能回復を計ろうというものである。

白血病に対する骨髄移植に代表されるように細胞移植療法は既に実施されている  
15 が、十分な移植細胞の確保と拒絶反応の抑制という2つの課題を抱えている。半永久的に分裂するE S細胞を用いると、十分な細胞の確保という問題を一気に解決できる。さらに体細胞クローン技術と組み合わせると、拒絶反応も克服することが可能である。患者の体細胞から作製したクローン胚からE S細胞を樹立し移植に用いれば、患者と同じ遺伝子を持つため拒絶は起こり得ない。したがって、E S細胞は  
20 細胞移植療法における2つの課題をともに克服する可能性を持つ。

このように大きな可能性を秘めたE S細胞であるが、ヒトE S細胞はマウスのE S細胞に比べて樹立と維持が困難であり、確実な樹立技術および培養技術の開発が必要である。さらにヒトE S細胞を樹立するためには胚を犠牲にする必要がある。さらに体細胞クローン技術と組み合わせた場合は、クローン人間の作製に容易につ  
25 ながる。このような倫理的問題点を解決するために、分化全能性を持ったE S様細胞を体細胞から胚を経ずに直接作り出す技術の開発が望まれている。

これらの技術開発において重要な役割を果たすのがES細胞等分化全能性細胞で特異的に発現する遺伝子 (ES cell associated transcript gene、以下ECAT遺伝子) である。ECAT遺伝子は、細胞がES細胞であるかどうかのマーカーとなる。またECAT遺伝子のES細胞特異的発現を引き起こす調節領域と薬剤耐性遺伝子を組み合わせることにより、多種類の細胞の混合培養からES細胞を効率よく選択することができる (特表平9-500004号公報 ; 対応米国特許第6146888号公報) 。さらに体細胞においてECAT遺伝子を発現誘導することにより、ES様細胞への変換を促進させうる可能性もある。

これまでにECAT遺伝子として唯一報告されているのは転写因子Oct 3 (Oct 4、POU5f1とも呼ばれる。以下Oct-3/4という) 遺伝子である。また、同様な遺伝子がヒトでも報告されているが (以下hOct-3/4遺伝子という : Takeda et al., Nucleic Acids Res. 20: 4613-4620, 1992、配列表配列番号39) 、hOct-3/4遺伝子についてはES細胞特異的な発現を証明したという報告はない。Oct-3/4はES細胞やEG細胞 (embryonic germ cells) で特異的に発現する転写因子であり、細胞の分化に伴いその発現が消失する。そこでES細胞のマーカーとして利用されているし、またその遺伝子座にネオマイシン耐性遺伝子をノックインすることにより、ES細胞樹立の効率化が図られている (特表平9-500004号公報 ; 対応米国特許第6146888号公報) 。しかし、Oct-3/4は分化全能性細胞以外に栄養外胚葉細胞でも発現しているという報告 (Biol Reprod 63: 1698-1705, 2000) もあり、Oct-3/4遺伝子のみを指標とするとES細胞以外の細胞も選択してしまうことになる。この危険性を防ぐためには、ECAT遺伝子を複数同定し、それらを組み合わせて使用することが望ましい。

またOct-3/4のみを体細胞で発現誘導してもES様細胞への変換は認められない。また、Oct-3/4を恒常的に発現させてもLIF (leukemia inhibitor factor、白血病阻止因子) 除去に伴うES細胞の分化 (原始内胚葉、原始外胚葉への分化) は抑制できない。それどころか、Oct-3/4の発現量を通

常のレベルのわずか1.5倍程度増加させることによって、逆にLIF除去の際と同様の分化が誘導されるという興味深い結果が報告されている（実験医学、19、330-338、2001年）。このようにOct-3/4の作用は単純ではなく、Oct-3/4のみを体細胞で発現させて、ES細胞へ誘導することは困難である。

5 かかる点からも、複数のECAT遺伝子を組み合わせ、ES細胞を解析する必要があると考えられる。

しかしながら、Oct-3/4 遺伝子以外に ECAT 遺伝子は見出されておらず、再生医学、ES 細胞の細胞移植への応用という観点から、新たな ECAT 遺伝子の提供が強く求められていた。

10 発明の開示

本発明は、新規なE C A T遺伝子を提供することを目的とする。さらに詳しくは、本発明は、新たなE C A T遺伝子およびそれがコードする遺伝子産物ペプチドを用いたE S細胞のスクリーニング方法、ならびにE S細胞選択用プローブを提供することを目的とする。

15 本発明者らは、E C A Tの候補遺伝子を同定するためにE S T (Expressed Sequence tag) データベース(詳細は後述)を利用し、コンピューター解析による候補遺伝子の同定を行って10遺伝子を同定した。この10遺伝子のうち、8遺伝子に関してノザンブロットを行い、E S細胞ならびに12種類の臓器(マウス)における発現を解析した。結果、8遺伝子全ての発現がE S細胞に特異的であることがわかった。また、これらの遺伝子の発現はE S細胞をレチノイン酸で刺激誘導する、すなわち分化誘導することにより速やかに消失することがわかった。以上の結果から本発明者らは、これらの8つの遺伝子がE C A T遺伝子であることを見出して本発明を完成した。さらに残る2つのうち、1つの遺伝子についてもノザンブロット等を行い解析し、E C A T遺伝子であることがわかった。

25 さらに、ECAT遺伝子のヒト相同遺伝子（以下hECAT）を同定し、ES細胞ならびに13種類の臓器（ヒト）における発現を解析した。

即ち本発明は下記の通りである。

(1) 配列表配列番号 1、3、4、5、6、7 または 8 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

(2) 配列表配列番号 1、3、4、5、6、7 または 8 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

(3) 配列表配列番号 1、3、4、5、6、7 または 8 に記載の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得る DNA を含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

(4) 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21、23 または 41 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

(5) 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21 または 23 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする上記 (4) 記載の E S 細胞選択用プローブ。

(6) 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21、23 または 41 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

(7) 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21 または 23 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする上記 (6) 記載の E S 細胞選択用プローブ。

(8) 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21、23 または 41 に記載の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリ

ンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNAを含むことを特徴とするES細胞選択用プローブ。

- 5 (9) 配列表配列番号9、13、15、17、19、21または23に記載の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNAを含むことを特徴とする上記(8)記載のES細胞選択用プローブ。

(10) マウスES細胞の選択用である、上記(1)～(9)のいずれか一つに記載のES細胞選択用プローブ。

- 10 (11) 配列表配列番号27、29、31、33、35、37または43に記載の塩基配列からなるDNAのいずれか一つを含むことを特徴とするES細胞選択用プローブ。

- (12) 配列表配列番号27、29、31、33、35または37に記載の塩基配列からなるDNAのいずれか一つを含むことを特徴とする上記(11)記載のES  
15 細胞選択用プローブ。

(13) 配列表配列番号27、29、31、33、35、37または43に記載の塩基配列からなるDNAのいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAを含むことを特徴とするES細胞選択用プローブ。

- 20 (14) 配列表配列番号27、29、31、33、35または37に記載の塩基配列からなるDNAのいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAを含むことを特徴とする上記(13)記載のES細胞選択用プローブ。

- (15) 配列表配列番号27、29、31、33、35、37または43に記載の  
25 塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリン

ジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNAを含むことを特徴とするES細胞選択用プローブ。

- (16) 配列表配列番号27、29、31、33、35または37に記載の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNAを含むことを特徴とする上記(15)記載のES細胞選択用プローブ。

(17) ヒトES細胞の選択用である、上記(11)～(16)のいずれか一つに記載のES細胞選択用プローブ。

- 10 (18) 以下の(a)～(c)のいずれかのDNAからなる遺伝子。

(a) 配列表配列番号17に記載の塩基配列からなるDNA

(b) (a)の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNA

- 15 (c) (a)の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA

(19) 以下の(a)または(b)の蛋白質。

(a) 配列表配列番号18に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

- 20 (b) (a)のアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、且つES細胞特異的に発現する蛋白質

(20) 以下の(a)～(c)のいずれかのDNAからなる遺伝子。

(a) 配列表配列番号29に記載の塩基配列からなるDNA

(b) (a)の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNA

- 25 (c) (a)の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA



(21) 以下の (a) または (b) の蛋白質。

(a) 配列表配列番号 30 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

(b) (a) のアミノ酸配列において 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、且つ ES 細胞特異的に発現する蛋白質

5 (22) 以下の (a) ~ (c) のいずれかの DNA からなる遺伝子。

(a) 配列表配列番号 33 に記載の塩基配列からなる DNA

(b) (a) の塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ ES 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA

(c) (a) の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ ES 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得る DNA

(23) 以下の (a) または (b) の蛋白質。

(a) 配列表配列番号 34 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

(b) (a) のアミノ酸配列において 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、且つ ES 細胞特異的に発現する蛋白質

(24) 以下の (a) ~ (c) のいずれかの DNA からなる遺伝子。

(a) 配列表配列番号 37 に記載の塩基配列からなる DNA

(b) (a) の塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ ES 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA

(c) (a) の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ ES 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得る DNA

(25) 以下の (a) または (b) の蛋白質。

(a) 配列表配列番号 38 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

(b) (a) のアミノ酸配列において 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、且つ ES 細胞特異的に発現する蛋白質

(26) 配列表配列番号9、13、15、17、19、21、23または41に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号10、14、16、18、20、22、24または42に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを特徴とする、ES細胞のスクリーニング方法。

- 5 (27) 配列表配列番号9、13、15、17、19、21または23に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号10、14、16、18、20、22または24に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを特徴とする、上記(26)記載のES細胞のスクリーニング方法。

- 10 (28) さらに配列表配列番号11に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号12に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを含む、上記(26)または(27)記載のES細胞のスクリーニング方法。

- (29) さらに配列表配列番号25に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号26に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを含む、上記(26)～(28)のいずれか一つに記載のES細胞のスクリーニング方法。
- 15

- (30) 配列表配列番号27、29、31、33、35、37または43に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号28、30、32、34、36、38または44に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを特徴とする、ES細胞のスクリーニング方法。
- 20

- (31) 配列表配列番号27、29、31、33、35または37に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号28、30、32、34、36または38に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを特徴とする、上記(30)記載のES細胞のスクリーニング方法。
- 25

(32) さらに配列表配列番号39に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号40に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現

状況を解析することを含む、上記（３０）または（３１）記載のＥＳ細胞のスクリーニング方法。

- （３３）配列表配列番号９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３または４１、若しくは配列表配列番号２７、２９、３１、３３、３５、３７または４３に記載の塩基配列において繰り返し配列を含まない連続する２０塩基以上の部分配列からなり、且つＥＳ細胞に特異的に発現する遺伝子に特異的な配列を有するＤＮＡを含むことを特徴とするＥＳ細胞選択用プローブ。

- （３４）上記（１）～（１７）および（３３）のいずれか一つに記載のＥＳ細胞選択用プローブを用いて、ＥＳ細胞に特異的に発現する遺伝子の発現状況を解析することを含む、ＥＳ細胞のスクリーニング方法。

（３５）さらに配列表配列番号２または１１に記載の塩基配列からなるＤＮＡを含むＥＳ細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、上記（３４）記載のＥＳ細胞のスクリーニング方法。

- （３６）さらに配列表配列番号２５に記載の塩基配列からなるＤＮＡを含むＥＳ細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、上記（３４）または（３５）記載のＥＳ細胞のスクリーニング方法。

（３７）さらに配列表配列番号２７に記載の塩基配列からなるＤＮＡを含むＥＳ細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、上記（３４）記載のＥＳ細胞のスクリーニング方法。

- （３８）さらに配列表配列番号３９に記載の塩基配列からなるＤＮＡを含むＥＳ細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、上記（３４）または（３５）記載のＥＳ細胞のスクリーニング方法。

- さらに本発明は、ＥＳ細胞に特異的に発現する遺伝子あるいはＥＳ細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするＤＮＡを有する組換えベクター、特に分化抑制遺伝子強制発現用のベクター、ならびに当該ベクターで形質転換された形質転換細胞に関する。

さらに本発明は、E S細胞に特異的に発現する遺伝子あるいはE S細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAを含むゲノムDNA断片に薬剤耐性遺伝子等の選択用遺伝子を組み込んだ組換えベクター、特にE S細胞選択用ベクター、ならびに当該ベクターで形質転換された形質転換細胞に関する。

## 5 図面の簡単な説明

図1は、E S細胞と成体マウスの12種類の臓器における各E C A T遺伝子の発現をノザンブロットにより解析した図である。

図2は、E S細胞、間葉系幹細胞とヒト成人の13種類の臓器における各E C A T遺伝子の発現をノザンブロットにより解析した図である。

## 10 発明の詳細な説明

本発明は、E S細胞に特異的に発現する遺伝子（以下、E S細胞特異的発現遺伝子ともいう）、即ちE C A T遺伝子に関する。E C A T遺伝子の発現の有無を指標にしてE S細胞であるかどうかを判断することが可能である。本発明は、このようなE S細胞の当否を判断するのに好適なE S細胞選択用プローブを提供する。この

15 プローブとして、具体的には配列表配列番号1乃至8のいずれかに記載される塩基配列からなるDNA、配列表配列番号9に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 1 遺伝子）、配列表配列番号11に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 2 遺伝子）、配列表配列番号13に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 3 遺伝子）、配列表配列番号15に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 4 遺伝子）、配列表配列番号17に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 5 遺伝子）、配列表配列番号19に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 6 遺伝子）、配列表配列番号21に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 7 遺伝子）、配列表配列番号23に記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 8 遺伝子）または配列表配列番号41に

20 記載される塩基配列からなるDNA（以下E C A T 9 遺伝子）を含むポリヌクレオチドが例示される。さらに、本発明においては、E S細胞選択用プローブはE C A T 遺伝子の発現の有無を確認するという目的を達成し得るものであればいかなるも

のでもよく、上記の塩基配列に置換、欠失または付加等の修飾を受けていてもよい。

具体的にはE C A T遺伝子にストリンジェントな条件下でハイブリダイズし且つE S細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAを含むポリヌクレオチド、あるいはE C A T遺伝子の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若し

- 5 くは付加された塩基配列からなり且つE S細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNAを含むポリヌクレオチドも、本発明においてE S細胞選択用プローブとして好適に使用できる。具体的には、配列表配列番号27に記載される塩基配列からなるDNA（以下h E C A T 2遺伝子）、配列表配列番号29に記載される塩基配列からなるDNA（以下h E C A T 3遺伝子）、配列表配列番号31に記載される塩基配列からなるDNA（以下h E C A T 4遺伝子）、配列表配列番号33に記載される塩基配列からなるDNA（以下h E C A T 5遺伝子）、配列表配列番号35に記載される塩基配列からなるDNA（以下h E C A T 7遺伝子）、配列表配列番号37に記載される塩基配列からなるDNA（以下h E C A T 8遺伝子）または配列表配列番号43に記載
- 10 される塩基配列からなるDNA（以下h E C A T 9遺伝子）を含むポリヌクレオチドが例示される。

また、配列表配列番号25に記載される塩基配列からなるDNA、すなわちO c t - 3 / 4をコードするDNA、あるいは配列表配列番号39に記載される塩基配列からなるDNA、すなわちh O c t - 3 / 4をコードするDNAを含むポリヌクレオチドも、E S細胞選択用プローブとして使用することができる。上述のように

20 O c t - 3 / 4遺伝子は栄養外胚葉細胞でも発現しているという報告があるので、好ましくはO c t - 3 / 4遺伝子あるいはh O c t - 3 / 4遺伝子以外のE C A T遺伝子を含むポリヌクレオチド等の、本発明の新規E S細胞選択用プローブを併用することが好ましい。また、上記E C A T遺伝子を含む新規E S細胞選択用プローブであつても、より正確にE S細胞であるかどうかを判断するためには数種類のプローブを併用することが好ましい。

25

本明細書中、「ストリンジェントな条件」とは、塩基配列において約70%以上、好ましくは約80%以上、特に好ましくは約90%以上の相同性を有するDNAがハイブリダイズし得る条件をいい、ストリンジェンシーはハイブリダイズ反応や洗浄の際の温度、塩濃度等を適宜変化させることにより調節することができる。より好適な条件は95%以上の相同性を有するDNAがハイブリダイズし得る条件である。

- ECAT 2 遺伝子は、EC細胞をレチノイン酸で刺激した時に発現が減少する遺伝子pH34として報告され (Differentiation 46:61-67, 1991)、また理化学研究所のデータベースによればESG (ES cell specific gene) 1として記載されている。また、ECAT 3 遺伝子はFボックスを有するマウス蛋白質をコードする遺伝子であり、その発現が精巣と卵巣で認められているものとして報告されている (Current Biology 9:1180-1182, 1999)。また、ECAT 7 遺伝子はDNAメチル化を行うDNMT 3 に似た蛋白質DNMT 3 Lとして報告されている (Genomics 65:293-298, 2000)。ECAT 9 遺伝子は、GDF 3 とよばれる増殖因子として、マウスでは Jones CM et al., Mol Endocrinol. 6: 1961-1968, 1992 に、ヒトでは Caricasole et al., Oncogene 16: 95-103, 1998 に報告されている。ES細胞特異的発現の報告はない。ECAT 4 遺伝子、ECAT 5 遺伝子およびECAT 6 遺伝子に関しては、文献上報告はないが蛋白質データベースの検索により、ECAT 4 遺伝子がホメオボックスを有していること、ECAT 5 遺伝子が癌遺伝子H-Rasに相同性を有していること、ECAT 6 遺伝子がケラチンに類似していることが明らかとなった。また、ECAT 5 遺伝子はその部分配列が知られてはいるもののcDNA配列そのものならびに当該DNA配列がコードする蛋白質のアミノ酸配列は未だ決定されていなかった。従って、本発明はECAT 5 遺伝子ならびにECAT 5 蛋白質、およびそれらと極めて相同性の高い遺伝子ならびに同様の挙動を示す蛋白質を提供する。

ここで「極めて相同性の高い遺伝子」とは、具体的にはECAT 5 遺伝子とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする遺伝子を意味し、この要件を満たせば

E C A T 5 遺伝子の塩基配列（配列表配列番号 1 7）において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加されていてもよい。具体的には E C A T 5 遺伝子と約 7 0 % 以上、好ましくは約 8 0 % 以上、より好ましくは約 9 0 % 以上、特に好ましくは 9 5 % 以上の相同性を有する遺伝子である。また、「同様の挙動を示す蛋白

5 質」とは、E S 細胞に特異的に発現するという E C A T 5 蛋白質の特徴を有する蛋白質を意味し、その要件を満たせば E C A T 5 蛋白質のアミノ酸配列（配列表配列番号 1 8）において 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されていてもよい。

さらに、本発明の E S 細胞選択用プローブには、各種 E C A T 遺伝子、h E C A T 10 T 遺伝子の配列を基に構築される、配列表配列番号 9、1 1、1 3、1 5、1 7、1 9、2 1、2 3 または 4 1、配列表配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5、3 7 または 4 3 に記載の塩基配列において繰り返し配列を含まない連続する 2 0 塩基以上の部分配列からなる DNA 断片が包含される。該 DNA 断片は、E C A T 遺伝子あるいは h E C A T 遺伝子とハイブリダイズし得るものであれば特に限定されないが、15 具体的には、各配列表配列番号の塩基配列中、少なくとも検出を目的とする各種の E C A T 遺伝子あるいは h E C A T 遺伝子に特異的な配列を含み、繰り返し配列のみで構成されることのない、通常約 2 0 塩基以上、好ましくは約 1 0 0 塩基以上、より好ましくは約 2 0 0 塩基以上の連続した部分配列を有する DNA 断片である。これらの好適な例としては、配列表配列番号 1 乃至 8 に記載の DNA 断片が 20 挙げられる。

上述した 9 種のマウス E C A T 遺伝子のうち E C A T 2 遺伝子、E C A T 3 遺伝子、E C A T 4 遺伝子、E C A T 5 遺伝子、E C A T 7 遺伝子、E C A T 8 遺伝子および E C A T 9 遺伝子の 7 種について対応するヒト E C A T 遺伝子が存在することがわかった（後述：それぞれ h E C A T 2 遺伝子、h E C A T 3 遺伝子、h E C 25 A T 4 遺伝子、h E C A T 5 遺伝子、h E C A T 7 遺伝子、h E C A T 8 遺伝子、および h E C A T 9 遺伝子）。そのうち、h E C A T 3、h E C A T 5 および h E C A T 8 の遺伝子についてはその塩基配列ならびに当該塩基配列がコードする蛋白

質のアミノ酸配列については未だ決定されていなかった。従って、本発明はh E C A T 3、h E C A T 5およびh E C A T 8の遺伝子ならびに蛋白質、およびそれらと極めて相同性の高い遺伝子ならびに同様の挙動を示す蛋白質を提供する。

ここで「極めて相同性の高い遺伝子」および「同様の挙動を示す蛋白質」とは、

- 5 具体的にはh E C A T 3、h E C A T 5またはh E C A T 8の遺伝子とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする遺伝子を意味し、この要件を満たせばh E C A T 3、h E C A T 5またはh E C A T 8の遺伝子の塩基配列（それぞれ配列表配列番号29、配列表配列番号33、配列表配列番号37）において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加されていてもよい。具体的にはそれらの遺伝子と
- 10 約70%以上、好ましくは約80%以上、より好ましくは約90%以上、特に好ましくは95%以上の相同性を有する遺伝子である。また、「同様の挙動を示す蛋白質」とは、h E C A T 3蛋白質、h E C A T 5蛋白質またはh E C A T 8蛋白質の特徴を有する蛋白質を意味し、その要件を満たせばh E C A T 3蛋白質、h E C A T 5蛋白質またはh E C A T 8蛋白質のアミノ酸配列（それぞれ配列表配列番号3
- 15 0、配列表配列番号34、配列表配列番号38）において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されていてもよい。

- 本発明のプローブは、当分野で公知の手法により調製することができる。例えば、本プローブは、対応するE C A T遺伝子のE S Tを制限酵素で切断し単離したD N A、ゲノムD N AやE S細胞由来のm R N Aから調製される相補D N A（c D N
- 20 A）を鋳型としてP C R法により増幅させて得られるD N A、さらに化学的に合成されるD N A、およびこれらの方法を適当に組み合わせて構築されるD N Aとして調製することができる。

- 本発明は、E S細胞に特異的に発現する遺伝子の発現状況を解析することを特徴とするE S細胞のスクリーニング方法を提供する。ここで、「E S細胞に特異的に
- 25 発現する遺伝子」は、上述のE C A T遺伝子あるいはh E C A T遺伝子と同義であり、具体的にはE C A T 1遺伝子、E C A T 2遺伝子、E C A T 3遺伝子、E C A T 4遺伝子、E C A T 5遺伝子、E C A T 6遺伝子、E C A T 7遺伝子、E C A T



8遺伝子、E C A T 9 遺伝子、h E C A T 2 遺伝子、h E C A T 3 遺伝子、h E C A T 4 遺伝子、h E C A T 5 遺伝子、h E C A T 7 遺伝子、h E C A T 8 遺伝子およびh E C A T 9 遺伝子、ならびにO c t - 3 / 4 遺伝子およびh O c t - 3 / 4 遺伝子等が挙げられる。

- 5      本発明においてE S細胞のスクリーニングは、E S細胞特異的発現遺伝子あるいはそれらがコードするE S細胞特異的発現蛋白質の発現状況を解析することにより実施される。遺伝子レベルで発現状況を解析するには、上述のE S細胞選択用プローブを用いることができる。また、上述のようにO c t - 3 / 4 をコードするD N Aを含むポリヌクレオチドからなるプローブも併用することが好ましい。このようなプローブは蛍光物質、酵素やラジオアイソトープ等で標識されていてもよい。また、蛋白質レベルで発現状況を解析するには、上記E S細胞特異的発現蛋白質に特異的な親和性を有する物質、例えば抗体を用いて、細胞内での当該蛋白質の発現を知ることができる。より具体的には、イムノブロットや免疫沈降法等、当分野で通常実施される抗原抗体反応を利用した方法が用いられる。ここで該抗体は、当該蛋白質と特異的に結合可能なものであれば特に限定されず、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体およびそれらの機能的断片のいずれであってもよい。これらの抗体またはその断片は、蛍光物質、酵素やラジオアイソトープ等で標識されていてもよい。
- 10      5      15

- 20      さらに、これらは市販されているものを用いても良く、また常法に従って適宜調製することができる。

- 25      本発明はまた、上記いずれかのE S細胞特異的発現遺伝子あるいはE S細胞特異的発現蛋白質をコードする遺伝子を含む発現ベクターに関する。ここで、E S細胞特異的発現遺伝子とは上述のとおりであり、またE S細胞特異的発現蛋白質をコードする遺伝子とは具体的にはE C A T 1（配列表配列番号10）をコードする遺伝子、E C A T 2（配列表配列番号12）またはh E C A T 2（配列表配列番号28）をコードする遺伝子、E C A T 3（配列表配列番号14）またはh E C A T 3（配列表配列番号30）をコードする遺伝子、E C A T 4（配列表配列番号16）

またはhECAT 4（配列表配列番号32）をコードする遺伝子、ECAT 5（配列表配列番号18）またはhECAT 5（配列表配列番号34）をコードする遺伝子、ECAT 6（配列表配列番号20）をコードする遺伝子、ECAT 7（配列表配列番号22）またはhECAT 7（配列表配列番号36）をコードする遺伝子、

5 ECAT 8（配列表配列番号24）またはhECAT 8（配列表配列番号38）をコードする遺伝子およびECAT 9（配列表配列番号42）またはhECAT 9（配列表配列番号44）をコードする遺伝子が挙げられる。かかる発現ベクターは、

中に含まれる遺伝子の性質上、当該ベクターが細胞内、特にES細胞内で発現することにより分化を抑制する機能を有することが好ましい。即ち分化抑制遺伝子を

10 強制発現するベクターである（以下、分化抑制遺伝子強制発現用ベクターともいう）。本発明の発現ベクターは、各種動物細胞内で複製保持または自律増殖でき、且つES細胞特異的発現遺伝子を発現しうるものであれば特に限定されず、ウイルスベクターやプラスミドベクター等が包含される。当該発現ベクターは、通常の遺伝子工学的手法に基づき、例えばMolecular cloning 2nd Ed., Cold Spring

15 Harbor Laboratory Press (1989)等の基本書に従い作製することができる。好ましくはウイルスベクターであり、例えばレトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス、ポリオウイルス、シルビスウイルス等のDNAウイルス又はRNAウイルスにES細胞特異的発現遺伝子等を組み込んで作製する。また、必要に応じて、所望のプロモーター領域や薬剤耐性遺伝子領域、発現調節領域を導入することも可能である。

20 本発明の発現ベクターの細胞内への導入は、トランスフェクション、リポフェクション、マイクロインジェクション、衝撃ミサイル、エレクトロポレーション法等従来公知の方法によって行われる。

作製された本発明の発現ベクターが宿主細胞に組み込まれて発現しているか否かは、例えば導入されたECAT遺伝子が発現して産生する蛋白質（ポリペプチド）の量を、例えばELISA法等で測定することによって確認することができる。

さらにE C A T遺伝子はE S細胞であるかどうかを決定するためのプローブとしての利用に加え、E S細胞と他種類の細胞の混合物からE S細胞を選択的に分離することにも利用できる。本発明者らは、各E C A T遺伝子の蛋白質翻訳領域に薬剤選択遺伝子をノックインするためのターゲッティングベクターを作成し、当該ベクターを用いて相同組換えをおこしたE S細胞を樹立した。具体的には、特表平9-500004号公報（対応米国特許第6146888号公報）に記載の手法に準じて行った。例えばE C A T 3遺伝子、E C A T 4遺伝子またはE C A T 5遺伝子にネオマイシン耐性遺伝子をノックインした細胞をG 4 1 8存在下に培養すると、選択された細胞に分化細胞は全く認められなかった。かかる結果はE C A T遺伝子がE S細胞の選択的分離に利用できることを示唆するものである。より確実にE S細胞のみを選択するためには、異なるE C A T遺伝子を組み込んだ複数種のベクターを用いて相同組換えを行うことが好ましい。

#### 実施例

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

#### 実施例1 マウスE C A T遺伝子の同定

##### (1) コンピューター解析による候補遺伝子の同定 (手順)

E C A Tの候補遺伝子を同定するためにE S Tデータベースを利用した。E S Tは各種細胞や臓器由来のc D N Aライブラリーから多数のc D N Aクローンが無作為に抽出し、その5' または3' 断端部の配列を1反応だけ解析し、公共データベースに登録したものである。E S Tは各細胞、臓器で発現している遺伝子のカタログであるといえる。マウス由来のもので100万クローン以上、マウスE S細胞由来のものだけでも3万クローン以上が登録されている。

E S TデータベースとしてはU n i g e n eを使用した。U n i g e n eはE S Tの中で同じ遺伝子に由来すると考えられるものをクラスタリングしたものであり、2001年3月5日現在、マウスE S Tデータベースにおいては79917セット

が報告されている。各セットは少なくとも1つのESTもしくは既知遺伝子からなる。

解析の手法としては、Digital differential display 法を使用した。この方法は、指定した細胞や臓器のライブラリーにおける各セットの存在頻度、すなわち各セットに含まれるESTクローン数をそのライブラリー由来の全EST登録数で割ったものを算出し、異なる細胞や臓器間での発現頻度を調べる方法である。

Digital differential display 法により次に示す5つの細胞や臓器由来のライブラリー群における遺伝子発現頻度解析を行った。各群の括弧内の数字は解析したクローン数を示している。1群から5群までは該当するライブラリーをすべて解析した。6群はデータ数が膨大であるため、全身の臓器、細胞を可及的に含むように抽出した23ライブラリーを解析した。

- 1群 1細胞期よりblastocystまでの受精卵 (49050クローン)
- 2群 ES細胞またはEmbryonic carcinoma細胞 (32277クローン)
- 3群 受精後8.5日までの胎児 (46728クローン)
- 15 4群 受精後9日以降の胎児 (128882クローン)
- 5群 精巣 (65685クローン)
- 6群 その他の細胞、組織 (272460クローン)

Digital differential display 法により受精卵とES細胞等の全能性細胞で特異的に発現することが予想されたセットについては、マウス由来のESTデータベースをBlastNにて検索し、全能性細胞由来のライブラリーでのみESTが存在するかどうかを検討した。

使用したデータベースおよび解析プログラムのURLは以下の通りである。

Unigene Mouse Sequence Collection

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/Mm.Home.html>

25 Digital differential display

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/ddc.cgi?ORG=Mm>

Blast search

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>

(結果)

Digital differential display 法による解析と B l a s t N による E S T データベース検索の結果の候補として 10 個の遺伝子を同定した。これらの遺伝子の E S

- 5 T は受精卵と E S 細胞において高頻度に存在するが、第 6 群のその他の細胞や組織では認められない。胎児や精巣由来のライブラリーに E S T が含まれる遺伝子も存在したが、これは分化全能性細胞である始原生殖細胞や精母細胞に由来する可能性が高いので、E C A T 遺伝子の候補に含めた。一方 O c t - 3 / 4 遺伝子は受精卵と E S 細胞で高頻度に存在するが、その他の細胞や臓器でも少数であるが含まれて
- 10 いた。候補のうち 8 遺伝子について、マウス由来の E S T データベースを B l a s t N にて検索した結果を表 1 に示す (E C A T 1 ~ 8)。

同様にして残る 2 つの遺伝子のうち、1 つの遺伝子 (E C A T 9) についても解析をすすめた。結果を表 1 に示す。

15

表 1

ECATs	EST					
	eggs 1 群	ES (EC) 2 群	-E8.5 3 群	E9- 4 群	testis 5 群	others 6 群
Oct3/4	10	13	4	1	0	2
1	7	24	0	0	0	0
2	32	18	0	0	0	0
3	37	13	0	0	0	0
4	2	14	1	1	3	0
5	0	11	0	0	0	0
6	0	7	0	0	0	0
7	4	9	0	0	1	2
8	0	7	0	0	2	0
9	4	11	0	0	0	2

(2) ノザンブロット解析

(手順)

コンピューター解析により同定された候補遺伝子について、実際にES細胞特異的に発現しているかどうかをノザンブロットにより解析した。未分化ES細胞およびレチノイン酸で5日間分化誘導したES細胞よりライフテックオリエンタル社のTrizolを用いて全RNAを抽出した。成体マウスの各種臓器由来のRNAは  
5 サワデーテクノロジーより購入した。全RNA (5  $\mu$ g) をホルマリンアガロースゲルにより分離後、ナイロンメンブランにトランスファーし、UVクロスリンクにより固定した。目的遺伝子のESTが購入可能な場合は同DNAをプローブとして用いた。ESTが入手不可能な場合は、PCRにて各ECATに特異的なDNA断片を増幅し、プローブとして用いた。具体的には以下のプローブを用いてOct-  
10 3/4、ECAT1、ECAT2、ECAT3、ECAT4、ECAT5、ECAT6、ECAT7およびECAT8の発現を調べた。さらにECAT9の発現についても調べた。

Oct-3/4 : プラスミドC1 in BS KS (Cell 60:461-472, 1990) をEcoRIで切り出して調製した配列表配列番号25に記載の配列を含むDNA断片。

15 ECAT1 : Mm. 31054 EST (#A1467128) をSalI/NotIで切り出して調製した配列表配列番号1に記載の配列を含むDNA断片。

ECAT2 : pH34 EST (#AA473366) をSalI/NotIで切り出して調製した配列表配列番号2に記載の配列を含むDNA断片。

20 ECAT3 : FBX15 EST (#AA571680) をSalI/NotIで切り出して調製した配列表配列番号3に記載の配列を含むDNA断片。

ECAT4 : ホメオボックスコーディング領域をゲートウェイ用にPCRで増幅しTAクローニングしたプラスミドからEcoRIで切り出して調製した配列表配列番号4に記載の配列を含むDNA断片。

25 ECAT5 : E-Ras S118/RACE11でRT-PCRしたものをTAクローニングしたプラスミドからEcoRIで切り出して調製した配列表配列番号5に記載の配列を含むDNA断片。

E C A T 6 : ケラチン-E P C R 産物 ( 4 8 9 2 7 S / 4 8 9 2 7 A S ) である配列表配列番号 6 に記載の配列を含む DNA 断片。

5 E C A T 7 : D N M T 3 L E S T クローン ( A A 8 9 5 7 7 0 , p B S S K - d n m t 3 1 ) から E c o R I / X h o I で切り出して調製した配列表配列番号 7 に記載の配列を含む DNA 断片。

E C A T 8 : M m . 7 7 0 1 0 R A C E 産物を T A クローニングしたプラスミドから E c o R I で切り出して調製した配列表配列番号 8 に記載の配列を含む DNA 断片。

10 E C A T 9 : G D F 3 ( Jones C M . et al . , 上述 ) を参考にして調製された配列表配列番号 4 1 に記載の配列を含む DNA 断片。

プローブの  $^{32}$ P - d C T P による標識は、アマシャムファルマシア社のメガラベリングキットを用いて行った。ハイブリダイゼーションはフナコシ社の Q u i c k h y b を用いて行った。洗浄後のシグナル解析は富士フィルム社の B A S 5 0 0 0 を用いて行った。

## 15 (結果)

コンピューター検索にて同定された 1 0 遺伝子のうち、これまでに 9 遺伝子に関してノザンブロットを行い、E S 細胞および 1 2 種類の臓器における発現を解析した。即ち E S 細胞と成体マウスの 1 2 種類の臓器における各 E C A T 遺伝子の発現をノザンブロットにより解析した結果を図 1 に示す。

20 9 遺伝子に関する全ての発現が E S 細胞に特異的であることがわかった。精巣でも若干の発現が認められるものもあるが、精母細胞に由来すると考えられた。またこれらの遺伝子の発現は E S 細胞をレチノイン酸で刺激誘導するとすみやかに消失することがわかった。これらの結果から 9 遺伝子は E C A T 遺伝子であると考えられた。

## 25 (3) E C A T 遺伝子の解析

E C A T 遺伝子が未知遺伝子である場合全長 c D N A の同定はライフテックオリエンタル社の 5' R A C E システム、バージョン 2 を使った R A C E ( Rapid

Amplification of cDNA Ends) 法を用いて行った。理研マウス完全長 cDNA データベースの検索は URL (<http://genome.gsc.riken.go.jp/>) において行った。

## 実施例 2 取得 E C A T 遺伝子の公知状況解析

### (1) B l a s t 検索

- 5 ノザンプロットの結果 E C A T 遺伝子であることが確認された 8 遺伝子の E S T 配列を B l a s t で検索した結果、3 遺伝子に関しては既に配列が論文として報告されていた。E C A T 2 遺伝子は E C 細胞をレチノイン酸で刺激した時に発現が減少する遺伝子 p H 3 4 として報告されていた。E C A T 4 遺伝子は F ボックスを有するマウス蛋白質で、発現が精巣と卵巣でのみ認められるものとして報告されていた。
- 10 た。E C A T 7 遺伝子は DNA メチル化を行う DNMT 3 に似た蛋白質 DNMT 3 L として報告されていた。R A C E 法により cDNA 全長の同定を試みた結果、E C A T 4 遺伝子、E C A T 5 遺伝子、E C A T 6 遺伝子について翻訳領域を同定した。予想されるアミノ酸配列を B l a s t P で検索した結果、E C A T 4 遺伝子はホメオボックスを有していること、E C A T 5 遺伝子は癌遺伝子 H - R a s に相同性
- 15 性を有していること、E C A T 6 遺伝子はケラチンに類似していることがわかった。また、あらたに E C A T 遺伝子であることが確認された E C A T 9 遺伝子は G D F 3 とよばれる増殖因子であることがわかった。

### (2) 理研マウス cDNA データベースの検索

- 20 2001 年 2 月に理研より公開されたマウス全長 cDNA データベースを検索した結果、E C A T 5 遺伝子を除く 8 遺伝子は cDNA の全長が公開されていた。E C A T 5 遺伝子はデータベースに含まれていなかった。また E C A T 2 遺伝子は理研のデータベースにおいて E S cell specific gene (E S G) 1 として記載されているが、他の 8 遺伝子に関しては E S 細胞での発現に関する情報は無かった。

## 実施例 3 ヒト E C A T 遺伝子の同定

- 25 (1) ヒトゲノム DNA およびヒト蛋白質データベースの B l a s t 検索

B l a s t 検索した結果、E C A T 2 ~ 5、7、8 遺伝子においてはアミノ酸配列が 50 % 以上一致するオルソログが存在することがわかった。また、E C A T 9



遺伝子についても hGDF 3 (Caricasole et al., 上述) として hECAT 9 遺伝子が存在する。ECAT 1 遺伝子と ECAT 6 遺伝子に関してはヒトのオルソログは同定できなかった。

- 5 Blast P 検索の結果、hECAT 3 遺伝子、hECAT 5 遺伝子、hECAT 8 遺伝子の 3 遺伝子については hypothetical protein を含め塩基配列およびアミノ酸配列ともに公開されていなかった。

#### 実施例 4 ヒト相同遺伝子の発現確認

霊長類における ECAT 遺伝子の ES 細胞特異的な発現を確認した。

- 10 ヒト成人の 13 種類の臓器に由来する各全 RNA (サワデーテクノロジーあるいはフナコシより購入)、ヒト間葉系幹細胞 (タカラより購入) 由来の全 RNA、およびサル ES 細胞 (未分化ならびにレチノイン酸により分化誘導されたもの、京都大学再生医学研究所の中辻教授提供) 由来の全 RNA をノザンブロット法により解析した。hECAT 2, 4, 7, 8, 9 および hOct 3/4 に相当する EST クロンの全長 cDNA をプローブとして用いた。ハイブリダイゼーションは上記実施例 1 のマウス ECAT の解析と同様の手法で行ったが、ヒトプローブでサル RNA を検出できるよう、反応や洗浄温度は低く (50℃) 設定した。その結果、すべての遺伝子について未分化 ES 細胞において強いシグナルを認めた (図 2)。ES 細胞の分化にともない、シグナルは著しく減弱した。その他の臓器 (細胞) においてスメア状の薄いシグナルが認められたが、これは反応および洗浄温度を下げたことにより生じた非特異的なものであると考えられる。以上の結果から、ECAT 遺
- 15 伝子はマウスだけではなく霊長類の ES 細胞においても選択的に発現しており、そのマーカー遺伝子として利用できることが確認された。

#### 産業上の利用分野

- 25 本発明により、マウス ES 細胞において特異的に発現している ECAT 遺伝子を 9 種新たに提供し得る。さらにこれらのうち 7 種の対応するヒト ECAT 遺伝子が提供される。更に、これらの ECAT 遺伝子あるいはその断片を組み合わせることにより、ES 細胞の選択的細胞マーカーの取得が可能となる。さらには、薬剤耐性

遺伝子との組み合わせによるES細胞の選択方法、体細胞からのES細胞様細胞への誘導の試み等において、Oct-3/4遺伝子あるいはその断片を単独で用いる場合よりも効果的であり、再生医療等の現場で有用であると考えられる。

- 5 本出願は、日本で出願された特願2001-165927を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 配列表配列番号 1、3、4、5、6、7 または 8 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする ES 細胞選択用プローブ。

5

2. 配列表配列番号 1、3、4、5、6、7 または 8 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ ES 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする ES 細胞選択用プローブ。

10

3. 配列表配列番号 1、3、4、5、6、7 または 8 に記載の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ ES 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得る DNA を含むことを特徴とする ES 細胞選択用プローブ。

15

4. 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21、23 または 41 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする ES 細胞選択用プローブ。

20 5. 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21 または 23 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする請求の範囲 4 記載の ES 細胞選択用プローブ。

25 6. 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21、23 または 41 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ ES 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする ES 細胞選択用プローブ。

7. 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21 または 23 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする請求の範囲 6 記載の E S 細胞選択用プローブ。

8. 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21、23 または 41 に記載の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得る DNA を含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

9. 配列表配列番号 9、13、15、17、19、21 または 23 に記載の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得る DNA を含むことを特徴とする請求の範囲 8 記載の E S 細胞選択用プローブ。

10. マウス E S 細胞の選択用である、請求の範囲 1～9 のいずれか 1 項に記載の E S 細胞選択用プローブ。

11. 配列表配列番号 27、29、31、33、35、37 または 43 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

1 2. 配列表配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5 または 3 7 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つを含むことを特徴とする請求の範囲 1 1 記載の E S 細胞選択用プローブ。

5 1 3. 配列表配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5、3 7 または 4 3 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジेंटな条件下でハイブリダイズし、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

10 1 4. 配列表配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5 または 3 7 に記載の塩基配列からなる DNA のいずれか一つとストリンジेंटな条件下でハイブリダイズし、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA を含むことを特徴とする請求の範囲 1 3 記載の E S 細胞選択用プローブ。

15 1 5. 配列表配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5、3 7 または 4 3 に記載の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジेंटな条件下でハイブリダイズし得る DNA を含むことを特徴とする E S 細胞選択用プローブ。

20

1 6. 配列表配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5 または 3 7 に記載の塩基配列において 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つ E S 細胞に特異的に発現する蛋白質をコードする DNA とストリンジेंटな条件下でハイブリダイズし得る DNA を含むことを特徴とする請求の範囲 1 5 記載

25 の E S 細胞選択用プローブ。

17. ヒトES細胞の選択用である、特許請求の範囲11～16のいずれか1項に記載のES細胞選択用プローブ。

18. 以下の(a)～(c)のいずれかのDNAからなる遺伝子。

5 (a) 配列表配列番号17に記載の塩基配列からなるDNA

(b) (a)の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNA

(c) (a)の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするD

10 NAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA

19. 以下の(a)または(b)の蛋白質。

(a) 配列表配列番号18に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

(b) (a)のアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若し

15 くは付加されたアミノ酸配列からなり、且つES細胞特異的に発現する蛋白質

20. 以下の(a)～(c)のいずれかのDNAからなる遺伝子。

(a) 配列表配列番号29に記載の塩基配列からなるDNA

20 (b) (a)の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNA

(c) (a)の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA

25 21. 以下の(a)または(b)の蛋白質。

(a) 配列表配列番号30に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

(b) (a) のアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、且つE S細胞特異的に発現する蛋白質

2 2. 以下の (a) ~ (c) のいずれかのDNAからなる遺伝子。

5 (a) 配列表配列番号 3 3 に記載の塩基配列からなるDNA

(b) (a) の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つE S細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNA

(c) (a) の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つE S細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするD

10 NAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA

2 3. 以下の (a) または (b) の蛋白質。

(a) 配列表配列番号 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

(b) (a) のアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、且つE S細胞特異的に発現する蛋白質

2 4. 以下の (a) ~ (c) のいずれかのDNAからなる遺伝子。

(a) 配列表配列番号 3 7 に記載の塩基配列からなるDNA

(b) (a) の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、且つE S細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNA

(c) (a) の塩基配列において1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された塩基配列からなり、且つE S細胞に特異的に発現する蛋白質をコードするDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA

25 2 5. 以下の (a) または (b) の蛋白質。

(a) 配列表配列番号 3 8 に記載のアミノ酸配列からなる蛋白質

(b) (a) のアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、且つES細胞特異的に発現する蛋白質

26. 配列表配列番号9、13、15、17、19、21、23または41に記載  
5 される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号10、14、16、18、  
20、22、24または42に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での  
発現状況を解析することを特徴とする、ES細胞のスクリーニング方法。

27. 配列表配列番号9、13、15、17、19、21または23に記載される  
10 塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号10、14、16、18、20、  
22または24に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を  
解析することを特徴とする、請求の範囲26記載のES細胞のスクリーニング方法。

28. さらに配列表配列番号11に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは  
15 配列表配列番号12に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状  
況を解析することを含む、請求の範囲26または27記載のES細胞のスクリーニ  
ング方法。

29. さらに配列表配列番号25に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは  
20 配列表配列番号26に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状  
況を解析することを含む、請求の範囲26～28のいずれか1項に記載のES細胞  
のスクリーニング方法。

30. 配列表配列番号27、29、31、33、35、37または43に記載され  
25 る塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号28、30、32、34、3  
6、38または44に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状  
況を解析することを特徴とする、ES細胞のスクリーニング方法。



31. 配列表配列番号27、29、31、33、35または37に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号28、30、32、34、36または38に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを特徴とする、請求の範囲30記載のES細胞のスクリーニング方法。

32. さらに配列表配列番号39に記載される塩基配列からなるDNA、あるいは配列表配列番号40に記載されるアミノ酸配列からなる蛋白質の細胞内での発現状況を解析することを含む、請求の範囲30または31記載のES細胞のスクリーニング方法。

33. 配列表配列番号9、11、13、15、17、19、21、23または41、もしくは配列表配列番号27、29、31、33、35、37または43に記載の塩基配列において繰り返し配列を含まない連続する20塩基以上の部分配列からなり、且つES細胞に特異的に発現する遺伝子に特異的な配列を有するDNAを含むことを特徴とするES細胞選択用プローブ。

34. 請求の範囲1～17および33のいずれか1項に記載のES細胞選択用プローブを用いて、ES細胞に特異的に発現する遺伝子の発現状況を解析することを含む、ES細胞のスクリーニング方法。

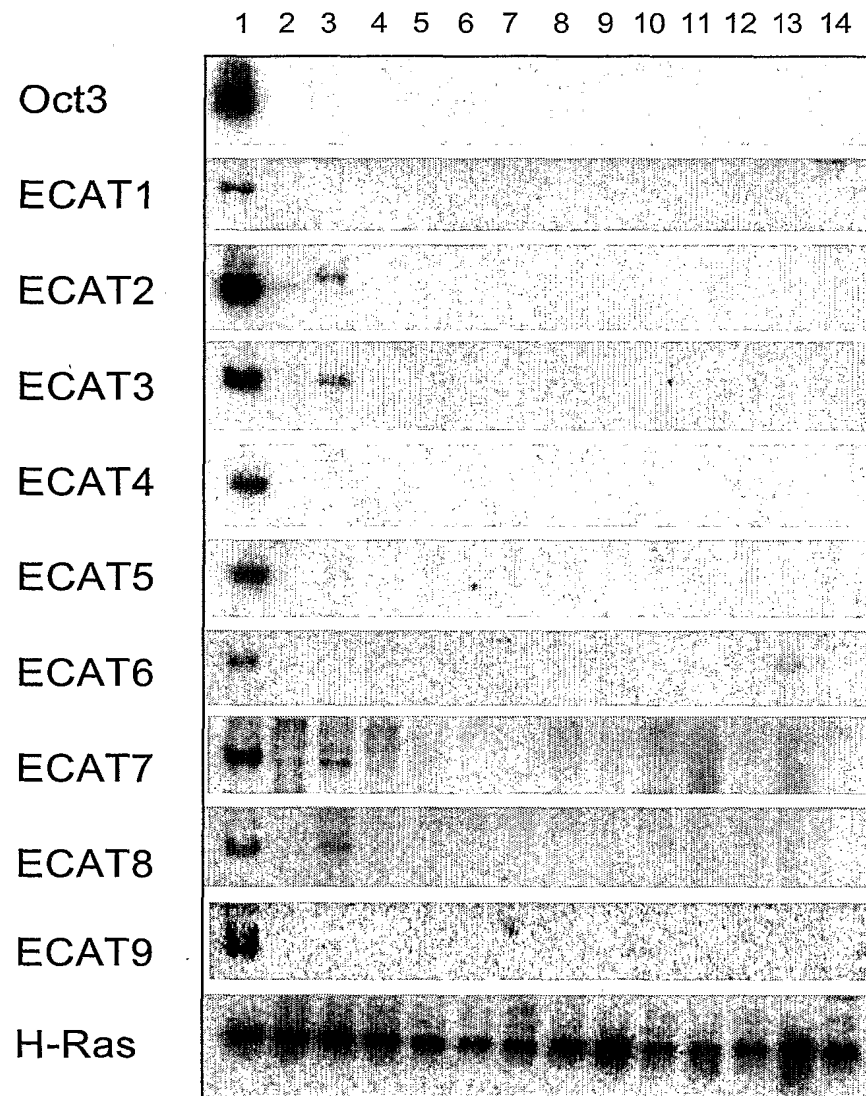
35. さらに配列表配列番号2または11に記載の塩基配列からなるDNAを含むES細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、請求の範囲34記載のES細胞のスクリーニング方法。

36. さらに配列表配列番号25に記載の塩基配列からなるDNAを含むES細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、請求の範囲34または35記載のES細胞のスクリーニング方法。

- 5 37. さらに配列表配列番号27に記載の塩基配列からなるDNAを含むES細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、請求の範囲34記載のES細胞のスクリーニング方法。

- 10 38. さらに配列表配列番号39に記載の塩基配列からなるDNAを含むES細胞選択用プローブを用いることを特徴とする、請求の範囲34または35記載のES細胞のスクリーニング方法。

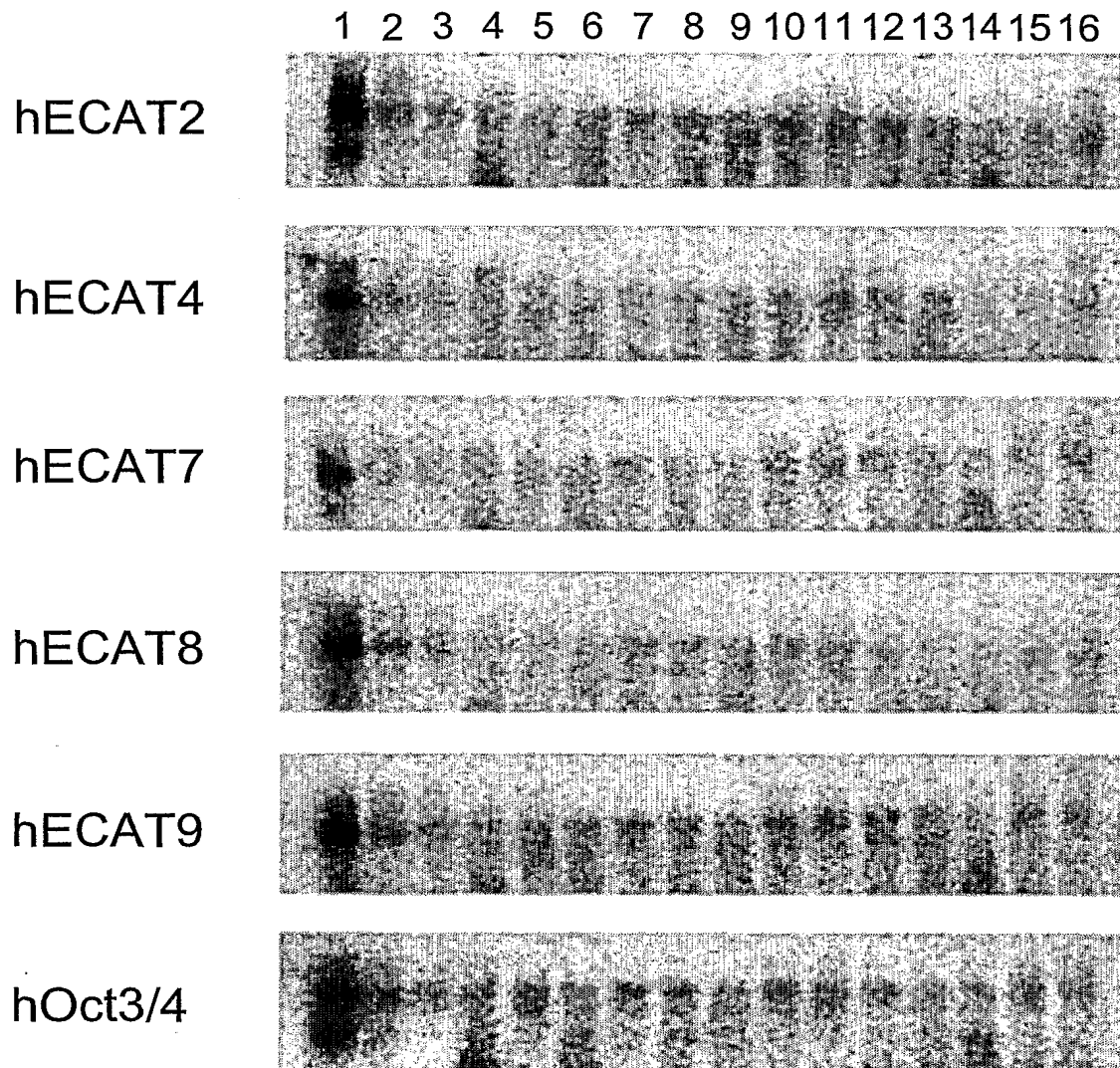
## 図 1



ECAT の発現パターン (ノザンブロット)

1 : ES 細胞、2 : レチノイン酸により分化誘導した ES 細胞、3 : 精巢、  
4 : 肺、5 : 心臓、6 : 肝臓、7 : 胃、8 : 腎臓、9 : 脳、10 : 脾臓、  
11 : 胸腺、12 : 小腸、13 : 皮膚、14 : 骨格筋

図 2



hECAT の発現パターン (ノザンブロット)

1 : ES 細胞 (サル、未分化)、2 : ES 細胞 (サル、分化)、3 : 間葉系幹細胞、  
 4 : 脳、5 : 心臓、6 : 腎臓、7 : 精巣、8 : 脾臓、9 : 肝臓、10 : 筋肉、  
 11 : 肺、12 : 胃、13 : 胎盤、14 : 小腸、15 : 大腸、16 : 卵巣

2/2

差替え用紙 (規則26)

## SEQUENCE LISTING

<110> Yamanaka, Shinya  
Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.

<120> ES cell associated transcript gene

<130> 09486

<150> JP 2001-165927

<151> 2001-05-31

<160> 44

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 836

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 1

```

gcgaggctgc caccggccg gctcccgga aggtccgcaa ggcggccacc cagccggctc      60
cggtgcaggt ttgccaggag gccaccaggt tggctccgt gaaggtccgc gaggcggcca      120
cccagccggc ttccgggaag gtccgcgagg cggccacca gttggctcct gtgaagggtcc      180
gcaaggcagc caccagttg gtcctgtga aggtccacga ggcggccacc cagccggctc      240
cggggaaggt cagcgatgct gccacgcagt cggcttcggt gcaggttcgt gaggtgccca      300
cgcagctgtc tcccgtagg gccactgata ctagccagtt ggctcaggtg aaggtgatg      360
aagcctttgc ccagcacact tcaggggagg ccaccaggt tgccaatggg cagtctccca      420
ttgaagtctg tgagactgcc accgggcagc attctctaga tgtctctagg gccttgtccc      480
agaagtgtcc tgaggttttt gagtgggaga ccagagttg tttggatggc agctatgtca      540
tagttcagcc tccaagggat gcctgggaat catttatcat attataaatg catctctggt      600
gtgagccagg atagatggta cacgtctgca aatccagaac ctaaaggcag gggttagctt      660
gggctgagta aggcaatgat cttaaacctc agcctgccta agactccctt catctttctt      720
tctggttttt gccctaggaa tcgggaagaa cagagtagag ctgtttttgt ttccccattg      780
tgttaaatgt ttgcagacac aatttaaagt attctaataa aaaaaaatt gcattc      836

```

<210> 2

<211> 591

<212> DNA

<213> Mus musculus

&lt;400&gt; 2

```

gccgtgcgtg gtggataagc ttgatctcgt cttccctgaa gtctggttcc ttggcaggat    60
gatggtgacc ctcgtgaccc gtaaagatat ccccccgtgg gtgaaagtcc ctgaagacct    120
gaaagatcca gaagtattcc aggtccagtc gctgggtgctg aaatatctgt ttggcccaca    180
gggatctcga atgtctcaca tcgagcaggt gagccaggcc atgtttgagc tgaagaacct    240
ggaatctccc gaagaactta tcgaggtctt catttacggc tctcaaaaca acaagattcg    300
ggctaaatgg atgcttcagt ccatggctga gaggtaccac ctgcgccagc aaaaaggagt    360
gctgaagctg gaggaatcca tgaagacct ggagctaggg cagtgtatcg agtgaagcca    420
gtttccagtc cttgtgtctc cgacctggat gcagggttaag ctgtggccag tgtttggttc    480
tggcgggatt tttagctttg ttacatccta gcaagatatt ctggatccct gctgcgcatt    540
ctgatgtgaa tccaagggtt accactctaa ataaaaaata aaattgaagt g          591

```

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 1667

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 3

```

acttgccctgt ccaagatctg ttggaatctg cttctacaga agaccagctg aaacaaatag    60
cttcgtggga ctgagcacia ctactagatt cttggacttc cgttcacagc tgccaattgt    120
tgggagtaca ataatggagg agtcggaatt ggagatTTTT agaagtaagt ttgttagagg    180
ctcatctgtc acgaagcagc atgcctggcg aaaccagcac agcgagaagc gttgctcttc    240
ctccatcagt tctatatccc tggacagaat gccatcggaa atcttgggtga agatactttc    300
ttacttggat gcggtgacct tgggtgtgcat tggatgtgtg agcagacgct tttatcattt    360
ggctgatgac aatcttattt gggtcaggaa gtacgcagct gcatttagat caaaaagatc    420
acgttggaaa gctacttcag tggaggaaac agccacaagt ctgagcttgc tgtcagtttg    480
ggataaagaa gatggatact ggaagaaaga atatattaca aagcagatct catctgtgag    540
agcagccctc accaacagcc tcagtcctgt caaacgccgc acaagccttc cttcgaaaac    600
caaagagtcc ctcagaatat ctggcttagg ttggacaatc atcttaagag aagccagtgg    660
caaagaacac atcatgcagc attcgaatct ttccgtaaat gacaactctg tcaactgtttt    720
ttggcatgac aaaaattggc cacatgtaga cacgttgtcc accctggatt tgtatgggtc    780
cacaccaatt tttatggagc agtataaagg ccctaacaca agttgtccac gatggctgtc    840
tttaattgaa aagtacgac tgagtaattt acgcaagtct gctatgattg gctgcgacag    900
acatgttcgg gtattctgtg taaatcctgg cctcctgggtg gggctgtggc aggagaatgg    960
tggaactagct tttgtcatgg caaatattca ttcccatggc cttttcgaga gaagcataat    1020
gggctcagac actattccct atacattgcc tcccgacact acatttgtgg ataactacc    1080
agactcaatg accttttatg gagataaagg ctttcagctg catatcgaca ttcatggcag    1140
taagacttac ttctgtgtg gcaccttcca caatctcttc tgcaggagag cgggcattaa    1200
caatggatat gtgaagttct tgatgataaa cttaaaaaat aacagagaac acctacctct    1260
tgttggaaaa gttggccttg aatggagaac tgactgttta aatggccgta ttgagagttg    1320
cattgtagtg gatatgacct tgctggatga ggacaagaag cccatctggt atgtgagttc    1380

```

tccagtgtgc	ttgagatctg	cctgccttcc	tgattttccc	cagccggcctt	actcttttga	1440
gtacatggac	agcgtaggag	gagtgtgcgc	agacctaggg	tggtttgaaa	ataccgatga	1500
atacttcatt	gtcagactgg	acatttacct	cagtgtagca	aaattacaac	aatggtttgg	1560
gaggcaataa	atgctgagtt	agcagtaggg	agtcttggtta	ttagtaagct	gtttgttttt	1620
tacaactttg	tttttattga	aagttaaaat	aaagcatatt	tgtggta		1667

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 930

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 4

ctgacatgag	tgtgggtcctt	cctgggtcccc	acagtttgcc	tagttctgag	gaagcatoga	60
attctgggaa	cgcctcatca	atgcctgcag	tttttcatcc	cgagaactat	tcttgcttac	120
aagggtctgc	tactgagatg	ctctgcacag	aggctgcctc	tcctcgccct	tcctctgaag	180
acctgcctct	tcaaggcagc	cctgattcctt	ctaccagtcc	caaacaaaag	ctctcaagtc	240
ctgaggctga	caagggccct	gaggaggagg	agaacaaggt	ccttgccagg	aagcagaaga	300
tgcggactgt	gttctctcag	gccagctgt	gtgcactcaa	ggacaggttt	cagaagcaga	360
agtacctcag	cctccagcag	atgcaagaac	tctcctccat	tctgaacctg	agctataagc	420
aggttaagac	ctggtttcaa	aaccaaaggg	tgaagtgcaa	gcggtggcag	aaaaaccagt	480
ggttgaagac	tagcaatggg	ctgattcaga	agggtcagc	accagtggag	tatcccagca	540
tccattgcag	ctatccccag	ggctatctgg	tgaacgcate	tggaagcctt	tccatgtggg	600
gcagccagac	ttggaccaac	ccaacttgga	gcagccagac	ctggaccaac	ccaacttgga	660
acaaccagac	ctggaccaac	ccaacttgga	gcagccaggc	ctggaccgct	cagtcttgga	720
acggccagcc	ttggaatgct	gctccgctcc	ataacttcgg	ggaggacttt	ctgcagcctt	780
acgtacagtt	gcagcaaaac	ttctctgcca	gtgatttgga	ggtgaatttg	gaagccacta	840
gggaaagcca	tgcgcatttt	agcaccacc	aagccttgga	attattcctg	aactactctg	900
tgactccacc	aggtgaaata	tgagacttac				930

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 845

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 5

actgcccctc	atcagactgc	tactcctggg	agcacagcac	ctgctcttta	cacctcttcc	60
ttgagctgct	ggggaatggc	tttgctaca	aagtctagca	tcttggacct	gagctccggc	120
accccatgca	ccagatctcc	agaggaaagt	cacgaggctt	gggcacagtg	caaagatgct	180
ggcaggcagc	taccagagta	caaggcagtg	gtgggtgggtg	caagtgggtg	tggtaaaagt	240
gctctcacca	tccagatgac	tcaccaatgc	ttcgtgaaag	accatgaccc	cactatccaa	300
gattcctact	ggaaggaagt	ggccaggggac	aacggagggt	acattctaaa	tgttctggat	360
acatctgggc	aggatattca	ccgggctctg	cgtgaccagt	gcttggcacc	tggtgatggg	420

gtgctggg	cgtctctct	tgacgacccc	tcgtctctgg	accagttgca	gcagatatgg	480
tccacctgga	cccctcacca	caagcagcct	ctgggtactag	tgggcaacaa	gtgtgacctg	540
gtgaccactg	ctggagatgc	tcatgtctgcc	gcagccctcc	ttgctcacia	gttggggggcc	600
cccttggtga	agacctcagc	caagacgcgg	caaggtgtgg	aggaagcctt	tgccctgctt	660
gtccatgaga	ttcagagggc	ccaggaggct	gtggccgaat	caagcaagaa	gacccgacac	720
cagaaagccg	tgtgtagctg	tggctgctct	gtagcctgaa	gatctttgtc	tagcaaattg	780
acccttgctt	catgtcaagg	tgacaattct	cttgtaataa	gatctccctc	tccgaccaag	840
ttacc						845

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 166

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 6

actgaggccc	ctgtctgcgt	atgatagccc	aggcccagga	ccttaggctg	cagctccctg	60
catctactgc	caagcctgaa	ctcctatgag	ctagctgttg	ccttctgtgt	ttgctttgtg	120
ctgcccctta	cagagaggcc	ccttgggttg	accccagaaa	ttgcta		166

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 1521

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 7

ggagacacct	tcttcttgct	ctaagacct	tgaaaccttg	gacctggaga	cttccgacag	60
ctctagccct	gatgctgaca	gtcctctgga	agagcaatgg	ctgaaatcct	ccccagccct	120
gaaggaggac	agtgtggatg	tgggtactgga	agactgcaaa	gagcctctgt	ccccctctc	180
gcctccgaca	ggcagagaga	tgatcaggta	cgaagtcaaa	gtgaaccgac	ggagcattga	240
agacatctgc	ctctgctgtg	gaactctcca	ggtgtacact	cggcaccctt	tgtttgaggg	300
agggttatgt	gccccatgta	aggataagtt	cctggagtcc	ctcttcctgt	atgatgatga	360
tggacaccag	agttactgca	ccatctgctg	ttccgggggt	accctgttca	tctgtgagag	420
ccccgactgt	accagatgct	actgtttcga	gtgtgtggac	atcctgggtg	gccccgggac	480
ctcagagagg	atcaatgcca	tggcctgctg	ggtttgcttc	ctgtgcctgc	ccttctcacg	540
gagtggactg	ctgcagaggc	gcaagagggt	goggcaccag	ctgaaggcct	tccatgatca	600
agagggagcg	ggccctatgg	agatatacaa	gacagtgtct	gcatggaaga	gacagccagt	660
gcggtactg	agccttttta	gaaatattga	taaagtacta	aagagtttgg	gcttttttga	720
aagcggttct	ggttctgggg	gaggaacgct	gaagtacgtg	gaagatgtca	caaattgtcg	780
gaggagagac	gtggagaaat	ggggcccctt	tgacctggtg	tacggctcga	cgcagcccct	840
aggcagctct	tgtgatcgct	gtcccggctg	gtacatgttc	cagttccacc	ggatcctgca	900
gtatgcgctg	cctcgccagg	agagtcagcg	gcccttcttc	tggatattca	tggacaattct	960
gctgctgact	gaggatgacc	aagagacaac	taccgcttc	cttcagacag	aggctgtgac	1020



```

cctccaggat gtccgtggca gagactacca gaatgctatg cgggtgtgga gcaacattcc 1080
agggctgaag agcaagcatg cgccccctgac cccaaaggaa gaagagtatc tgcaagccca 1140
agtcagaagc aggagcaagc tggacgcccc gaaagttgac ctccctgggtga agaactgcct 1200
tctccccgctg agagagtact tcaagtatctt ttctcaaaac tcaacttcctc tttagaaatg 1260
aatcaccata agatgaaagt ctttcctaga accagggcag atttcttcct aaggtctctt 1320
ccctccacag ttttctctgg tttgctttca ggccttcggg tttctctcct gtttgattgc 1380
caggatgcct ctgtgcagct cactttgcgg ggtgggaggt gcctacggct ctgcacaagt 1440
tcccgggtggg ataacctgcc atgtttctct gaaactgtgt gtacctgttg tgaagttttt 1500
caaatatatc ataggattgt t 1521

```

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 489

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 8

```

atatatgctg atccagatgt tccatcagta agtgggtcta gccagaggcc gaatgagaag 60
ccactgcggt tgactgaaaa gaaagactgt gacgagaaga acggctgtgt aaaattactg 120
cagttttctaa atcctgatcc tttgagagct gatgggacct cagacctgca ccagttgcag 180
aaggtgaagc tgggcacact gcagcctggg gtggtgctcc ggaacaggat cgagccctgc 240
ctaaccctgg agaaatcacc tctgtcgga gacctgaaga aggtgaacat gttcttaaag 300
ccagactcct gacgacatgc cagccctttc caacacagag tgttgctttg ttttgccttg 360
tctgttctgt tctaagagtg acggggatga aatacagggc tttgcgcgtc ctgggcatgc 420
attcatcact gaaccatacc ccaattccat aggaggattt taaataaaca cttctaaggc 480
tacattgca 489

```

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 1623

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (50)..(1369)

&lt;400&gt; 9

```

tgactgatct tgagtttgca taggcttcct gcggtgaaac ggggtacact atg gcc tct 58
                                     Met Ala Ser
                                     1

```

```

ctg aag agg ttt cag acg ctc gtg ccc ctg gat cac aaa caa ggt acc 106
Leu Lys Arg Phe Gln Thr Leu Val Pro Leu Asp His Lys Gln Gly Thr
5 10 15

```

tta ttt gaa att att gga gag ccc aag ttg ccc aag tgg ttc cat gtc	154
Leu Phe Glu Ile Ile Gly Glu Pro Lys Leu Pro Lys Trp Phe His Val	
20 25 30 35	
 gaa tgc ctg gaa gat cca aaa aga ctg tac gtg gaa cct cgg cta ctg	202
Glu Cys Leu Glu Asp Pro Lys Arg Leu Tyr Val Glu Pro Arg Leu Leu	
40 45 50	
 gaa atc atg ttt ggt aag gat gga gag cac atc cca cat ctt gaa tct	250
Glu Ile Met Phe Gly Lys Asp Gly Glu His Ile Pro His Leu Glu Ser	
55 60 65	
 atg ttg cac acc ctg ata cat gtg aac gtg tgg ggc cct gaa agg cga	298
Met Leu His Thr Leu Ile His Val Asn Val Trp Gly Pro Glu Arg Arg	
70 75 80	
 gct gag att tgg ata ttc gga ccg ccg cct ttc cga agg gac gtt gac	346
Ala Glu Ile Trp Ile Phe Gly Pro Pro Pro Phe Arg Arg Asp Val Asp	
85 90 95	
 cgg atg ctc act gat ctg gct cac tat tgc cgc atg aaa ctg atg gaa	394
Arg Met Leu Thr Asp Leu Ala His Tyr Cys Arg Met Lys Leu Met Glu	
100 105 110 115	
 ata gag gct ctg gag gct gga gtt gag cgt cgt cgt atg gcg gcc cat	442
Ile Glu Ala Leu Glu Ala Gly Val Glu Arg Arg Arg Met Ala Ala His	
120 125 130	
 aag gct gcc acc cag cct gct ccc gtg aag gtc cgc gag gct gcc cct	490
Lys Ala Ala Thr Gln Pro Ala Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Pro	
135 140 145	
 cgg ccc gct tcc gtg aag gtc cct gag acg gcc acc cag cct gct ccc	538
Arg Pro Ala Ser Val Lys Val Pro Glu Thr Ala Thr Gln Pro Ala Pro	
150 155 160	
 gtg aag gtc cgc gag gct gcc cct cag ccc gct ccg gtg cag gag gtc	586
Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Pro Gln Pro Ala Pro Val Gln Glu Val	
165 170 175	

cgc gag gct gcc cct cag cag gct tcc gtg cag gag gag gtc cgc gag	634
Arg Glu Ala Ala Pro Gln Gln Ala Ser Val Gln Glu Glu Val Arg Glu	
180 185 190 195	
gct gcc acc gag cag gct ccc gtg cag gag gtc cgc gag gct gcc acc	682
Ala Ala Thr Glu Gln Ala Pro Val Gln Glu Val Arg Glu Ala Ala Thr	
200 205 210	
gag cag gct ccc gtg cag gag gtc agc gag gct gcc acc gag cag gct	730
Glu Gln Ala Pro Val Gln Glu Val Ser Glu Ala Ala Thr Glu Gln Ala	
215 220 225	
ccc gtg cag gag gtc aac gag gct gcc acc gag cag gct tcc gtg cag	778
Pro Val Gln Glu Val Asn Glu Ala Ala Thr Glu Gln Ala Ser Val Gln	
230 235 240	
gcg gtc cgc gag gct gcc acc cgg ccg gct ccc ggg aag gtc cgc aag	826
Ala Val Arg Glu Ala Ala Thr Arg Pro Ala Pro Gly Lys Val Arg Lys	
245 250 255	
gcg gcc acc cag ccg gct ccg gtg cag gtt tgc cag gag gcc acc cag	874
Ala Ala Thr Gln Pro Ala Pro Val Gln Val Cys Gln Glu Ala Thr Gln	
260 265 270 275	
ttg gct ccc gtg aag gtc cgc gag gcg gcc acc cag ccg gct tcc ggg	922
Leu Ala Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Pro Ala Ser Gly	
280 285 290	
aag gtc cgc gag gcg gcc acc cag ttg gct cct gtg aag gtc cgc aag	970
Lys Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Leu Ala Pro Val Lys Val Arg Lys	
295 300 305	
gca gcc acc cag ttg gct cct gtg aag gtc cac gag gcg gcc acc cag	1018
Ala Ala Thr Gln Leu Ala Pro Val Lys Val His Glu Ala Ala Thr Gln	
310 315 320	
ccg gct ccg ggg aag gtc agc gat gct gcc acg cag tcg gct tcg gtg	1066
Pro Ala Pro Gly Lys Val Ser Asp Ala Ala Thr Gln Ser Ala Ser Val	
325 330 335	

cag gtt cgt gag gct gcc acg cag ctg tct ccc gtg gag gcc act gat 1114  
 Gln Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Leu Ser Pro Val Glu Ala Thr Asp  
 340 345 350 355

act agc cag ttg gct cag gtg aag gct gat gaa gcc ttt gcc cag cac 1162  
 Thr Ser Gln Leu Ala Gln Val Lys Ala Asp Glu Ala Phe Ala Gln His  
 360 365 370

act tca ggg gag gcc cac cag gtt gcc aat ggg cag tct ccc att gaa 1210  
 Thr Ser Gly Glu Ala His Gln Val Ala Asn Gly Gln Ser Pro Ile Glu  
 375 380 385

gtc tgt gag act gcc acc ggg cag cat tct cta gat gtc tct agg gcc 1258  
 Val Cys Glu Thr Ala Thr Gly Gln His Ser Leu Asp Val Ser Arg Ala  
 390 395 400

ttg tcc cag aag tgt cct gag gtt ttt gag tgg gag acc cag agt tgt 1306  
 Leu Ser Gln Lys Cys Pro Glu Val Phe Glu Trp Glu Thr Gln Ser Cys  
 405 410 415

ttg gat ggc agc tat gtc ata gtt cag cct cca agg gat gcc tgg gaa 1354  
 Leu Asp Gly Ser Tyr Val Ile Val Gln Pro Pro Arg Asp Ala Trp Glu  
 420 425 430 435

tca ttt atc ata tta taaatgcac tctgggtgtga gccaggatag atggtacacg 1409  
 Ser Phe Ile Ile Leu  
 440

tctgcaaate cagaacctaa aggcaggggt tagcttgggc tgagtaaggc aatgatctta 1469  
 aacctcagcc tgcctaagac tcccttcate tttctttctg gtttttgccc taggaatcgg 1529  
 gaagaacaga gtagagctgt ttttgtttcc ccattgtgtt aaatgtttgc agacacaatt 1589  
 taaagtattc taataaaaaa aaaattgcat tccc 1623

<210> 10

<211> 440

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Met Ala Ser Leu Lys Arg Phe Gln Thr Leu Val Pro Leu Asp His Lys

1	5	10	15
Gln Gly Thr Leu Phe Glu Ile Ile Gly Glu Pro Lys Leu Pro Lys Trp	20	25	30
Phe His Val Glu Cys Leu Glu Asp Pro Lys Arg Leu Tyr Val Glu Pro	35	40	45
Arg Leu Leu Glu Ile Met Phe Gly Lys Asp Gly Glu His Ile Pro His	50	55	60
Leu Glu Ser Met Leu His Thr Leu Ile His Val Asn Val Trp Gly Pro	65	70	75
Glu Arg Arg Ala Glu Ile Trp Ile Phe Gly Pro Pro Pro Phe Arg Arg	85	90	95
Asp Val Asp Arg Met Leu Thr Asp Leu Ala His Tyr Cys Arg Met Lys	100	105	110
Leu Met Glu Ile Glu Ala Leu Glu Ala Gly Val Glu Arg Arg Arg Met	115	120	125
Ala Ala His Lys Ala Ala Thr Gln Pro Ala Pro Val Lys Val Arg Glu	130	135	140
Ala Ala Pro Arg Pro Ala Ser Val Lys Val Pro Glu Thr Ala Thr Gln	145	150	155
Pro Ala Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Pro Gln Pro Ala Pro Val	165	170	175
Gln Glu Val Arg Glu Ala Ala Pro Gln Gln Ala Ser Val Gln Glu Glu	180	185	190
Val Arg Glu Ala Ala Thr Glu Gln Ala Pro Val Gln Glu Val Arg Glu	195	200	205
Ala Ala Thr Glu Gln Ala Pro Val Gln Glu Val Ser Glu Ala Ala Thr	210	215	220

Glu Gln Ala Pro Val Gln Glu Val Asn Glu Ala Ala Thr Glu Gln Ala  
 225 230 235 240

Ser Val Gln Ala Val Arg Glu Ala Ala Thr Arg Pro Ala Pro Gly Lys  
 245 250 255

Val Arg Lys Ala Ala Thr Gln Pro Ala Pro Val Gln Val Cys Gln Glu  
 260 265 270

Ala Thr Gln Leu Ala Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Pro  
 275 280 285

Ala Ser Gly Lys Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Leu Ala Pro Val Lys  
 290 295 300

Val Arg Lys Ala Ala Thr Gln Leu Ala Pro Val Lys Val His Glu Ala  
 305 310 315 320

Ala Thr Gln Pro Ala Pro Gly Lys Val Ser Asp Ala Ala Thr Gln Ser  
 325 330 335

Ala Ser Val Gln Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Leu Ser Pro Val Glu  
 340 345 350

Ala Thr Asp Thr Ser Gln Leu Ala Gln Val Lys Ala Asp Glu Ala Phe  
 355 360 365

Ala Gln His Thr Ser Gly Glu Ala His Gln Val Ala Asn Gly Gln Ser  
 370 375 380

Pro Ile Glu Val Cys Glu Thr Ala Thr Gly Gln His Ser Leu Asp Val  
 385 390 395 400

Ser Arg Ala Leu Ser Gln Lys Cys Pro Glu Val Phe Glu Trp Glu Thr  
 405 410 415

Gln Ser Cys Leu Asp Gly Ser Tyr Val Ile Val Gln Pro Pro Arg Asp  
 420 425 430

Ala Trp Glu Ser Phe Ile Ile Leu  
 435 440

<210> 11

<211> 591

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220>

<221> CDS

<222> (59)..(412)

<400> 11

gccgtgcgtg gtggataagc ttgatctcgt cttccctgaa gtctggttcc ttggcagg 58  
 atg atg gtg acc ctc gtg acc cgt aaa gat atc ccc ccg tgg gtg aaa 106  
 Met Met Val Thr Leu Val Thr Arg Lys Asp Ile Pro Pro Trp Val Lys  
 1 5 10 15

gtt cct gaa gac ctg aaa gat cca gaa gta ttc cag gtc cag tcg ctg 154  
 Val Pro Glu Asp Leu Lys Asp Pro Glu Val Phe Gln Val Gln Ser Leu  
 20 25 30

gtg ctg aaa tat ctg ttt ggc cca cag gga tct cga atg tct cac atc 202  
 Val Leu Lys Tyr Leu Phe Gly Pro Gln Gly Ser Arg Met Ser His Ile  
 35 40 45

gag cag gtg agc cag gcc atg ttt gag ctg aag aac ctg gaa tct ccc 250  
 Glu Gln Val Ser Gln Ala Met Phe Glu Leu Lys Asn Leu Glu Ser Pro  
 50 55 60

gaa gaa ctt atc gag gtc ttc att tac ggc tct caa aac aac aag att 298  
 Glu Glu Leu Ile Glu Val Phe Ile Tyr Gly Ser Gln Asn Asn Lys Ile  
 65 70 75 80

cgg gct aaa tgg atg ctt cag tcc atg gct gag agg tac cac ctg cgc 346  
 Arg Ala Lys Trp Met Leu Gln Ser Met Ala Glu Arg Tyr His Leu Arg  
 85 90 95

cag caa aaa gga gtg ctg aag ctg gag gaa tcc atg aag acc ctg gag 394  
 Gln Gln Lys Gly Val Leu Lys Leu Glu Glu Ser Met Lys Thr Leu Glu  
 100 105 110

cta ggc cag tgt atc gag tgaagccagt ttccagtcct tgtgtctccg 442  
 Leu Gly Gln Cys Ile Glu  
 115

acctggatgc aggttaagct gtggccagtg tttaggttctg gcgggatttt tagctttggtt 502  
 acatcctagc aagatattct ggatccctgc tgcgcattct gatgtgaatc ccaaggttac 562  
 cactctaaat aaaaaataaa attgaagt 591

<210> 12

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Met Met Val Thr Leu Val Thr Arg Lys Asp Ile Pro Pro Trp Val Lys  
 1 5 10 15

Val Pro Glu Asp Leu Lys Asp Pro Glu Val Phe Gln Val Gln Ser Leu  
 20 25 30

Val Leu Lys Tyr Leu Phe Gly Pro Gln Gly Ser Arg Met Ser His Ile  
 35 40 45

Glu Gln Val Ser Gln Ala Met Phe Glu Leu Lys Asn Leu Glu Ser Pro  
 50 55 60

Glu Glu Leu Ile Glu Val Phe Ile Tyr Gly Ser Gln Asn Asn Lys Ile  
 65 70 75 80

Arg Ala Lys Trp Met Leu Gln Ser Met Ala Glu Arg Tyr His Leu Arg  
 85 90 95

Gln Gln Lys Gly Val Leu Lys Leu Glu Glu Ser Met Lys Thr Leu Glu  
 100 105 110

Leu Gly Gln Cys Ile Glu  
 115

<210> 13

<211> 1670

<212> DNA



&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (134).. (1567)

&lt;400&gt; 13

```

acttgccctgt ccaagatctg ttggaatctg cttctacaga agaccagctg aaacaaatag      60
cttcgtggga ctgagcacia ctactagatt cttggacttc cgttcacagc tgccaattgt      120
tgggagtaca ata atg gag gag tcg gaa ttg gag att ttt aga agt aag      169
          Met Glu Glu Ser Glu Leu Glu Ile Phe Arg Ser Lys
                1              5                  10

```

```

ttt gtt aga ggc tca tct gtc acg aag cag cat gcc tgg cga aac cag      217
Phe Val Arg Gly Ser Ser Val Thr Lys Gln His Ala Trp Arg Asn Gln
          15              20                  25

```

```

cac agc gag aag cgt tgc tct tcc tcc atc agt tct ata tcc ctg gac      265
His Ser Glu Lys Arg Cys Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile Ser Leu Asp
          30              35                  40

```

```

aga atg cca tcg gaa atc ttg gtg aag ata ctt tct tac ttg gat gcg      313
Arg Met Pro Ser Glu Ile Leu Val Lys Ile Leu Ser Tyr Leu Asp Ala
          45              50                  55                  60

```

```

gtg acc ttg gtg tgc att gga tgt gtg agc aga cgc ttt tat cat ttg      361
Val Thr Leu Val Cys Ile Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu
          65              70                  75

```

```

gct gat gac aat ctt att tgg gtc agg aag tac gca gct gca ttt aga      409
Ala Asp Asp Asn Leu Ile Trp Val Arg Lys Tyr Ala Ala Ala Phe Arg
          80              85                  90

```

```

tca aaa aga tca cgt tgg aaa gct act tca gtg gag gaa aca gcc aca      457
Ser Lys Arg Ser Arg Trp Lys Ala Thr Ser Val Glu Glu Thr Ala Thr
          95              100                  105

```

```

agt ctg agc ttg ctg tca gtt tgg gat aaa gaa gat gga tac tgg aag      505
Ser Leu Ser Leu Leu Ser Val Trp Asp Lys Glu Asp Gly Tyr Trp Lys
          110              115                  120

```

```

aaa gaa tat att aca aag cag atc tca tct gtg aga gca gcc ctc acc      553

```

Lys Glu Tyr Ile Thr	Lys Gln Ile Ser Ser Val Arg Ala Ala Leu Thr	
125	130	135 140
aac agc ctc agt cct gtc aaa cgc cgc aca agc ctt cct tcg aaa acc		601
Asn Ser Leu Ser Pro Val Lys Arg Arg Thr Ser Leu Pro Ser Lys Thr		
	145 150 155	
aaa gag tcc ctc aga ata tct ggc tta ggt tgg aca atc atc tta aga		649
Lys Glu Ser Leu Arg Ile Ser Gly Leu Gly Trp Thr Ile Ile Leu Arg		
	160 165 170	
gaa gcc agt ggc aaa gaa cac atc atg cag cat tcg aat ctt tcc gta		697
Glu Ala Ser Gly Lys Glu His Ile Met Gln His Ser Asn Leu Ser Val		
	175 180 185	
aat gac aac tct gtc act gtt ttt tgg cat gac aaa aat tgg cca cat		745
Asn Asp Asn Ser Val Thr Val Phe Trp His Asp Lys Asn Trp Pro His		
	190 195 200	
gta gac acg ttg tcc acc ctg gat ttg tat ggt gcc aca cca att ttt		793
Val Asp Thr Leu Ser Thr Leu Asp Leu Tyr Gly Ala Thr Pro Ile Phe		
	205 210 215 220	
atg gag cag tat aaa ggc cct aac aca agt tgt cca cga tgg ctg tct		841
Met Glu Gln Tyr Lys Gly Pro Asn Thr Ser Cys Pro Arg Trp Leu Ser		
	225 230 235	
tta att gaa aag tac gat ctg agt aat tta cgc aag tct gct atg att		889
Leu Ile Glu Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu Arg Lys Ser Ala Met Ile		
	240 245 250	
ggc tgc gac aga cat gtt cgg gta ttc tgt gta aat cct ggc ctc ctg		937
Gly Cys Asp Arg His Val Arg Val Phe Cys Val Asn Pro Gly Leu Leu		
	255 260 265	
gtg ggg ctg tgg cag gag aat ggt gga cta gct ttt gtc atg gca aat		985
Val Gly Leu Trp Gln Glu Asn Gly Gly Leu Ala Phe Val Met Ala Asn		
	270 275 280	
att cat tcc cat ggc ctt ttc gag aga agc ata atg ggc tca gac act		1033

Ile His Ser His Gly Leu Phe Glu Arg Ser Ile Met Gly Ser Asp Thr	
285	290 295 300
att ccc tat aca ttg cct ccc gac act aca ttt gtg gat aac tac cca	1081
Ile Pro Tyr Thr Leu Pro Pro Asp Thr Thr Phe Val Asp Asn Tyr Pro	
305 310 315	
gac tca atg acc ttt tat gga gat aaa ggc ttt cag ctg cat atc gac	1129
Asp Ser Met Thr Phe Tyr Gly Asp Lys Gly Phe Gln Leu His Ile Asp	
320 325 330	
att cat ggc agt aag act tac ttc ctg tgt agc acc ttc cac aat ctc	1177
Ile His Gly Ser Lys Thr Tyr Phe Leu Cys Ser Thr Phe His Asn Leu	
335 340 345	
ttc tgc agg aga gcg ggc att aac aat gga tat gtg aag ttc ttg atg	1225
Phe Cys Arg Arg Ala Gly Ile Asn Asn Gly Tyr Val Lys Phe Leu Met	
350 355 360	
ata aac tta aaa aat aac aga gaa cac cta cct ctt gtt gga aaa gtt	1273
Ile Asn Leu Lys Asn Asn Arg Glu His Leu Pro Leu Val Gly Lys Val	
365 370 375 380	
ggc ctt gaa tgg aga act gac tgt tta aat ggc cgt att gag agt tgc	1321
Gly Leu Glu Trp Arg Thr Asp Cys Leu Asn Gly Arg Ile Glu Ser Cys	
385 390 395	
att gta gtg gat atg acc ttg ctg gat gag gac aag aag ccc atc tgg	1369
Ile Val Val Asp Met Thr Leu Leu Asp Glu Asp Lys Lys Pro Ile Trp	
400 405 410	
tat gtg agt tct cca gtg tgc ttg aga tct gcc tgc ctt cct gat ttc	1417
Tyr Val Ser Ser Pro Val Cys Leu Arg Ser Ala Cys Leu Pro Asp Phe	
415 420 425	
ccg cag ccg gct tac tct ttc gag tac atg gac agc gta gga gga gtg	1465
Pro Gln Pro Ala Tyr Ser Phe Glu Tyr Met Asp Ser Val Gly Gly Val	
430 435 440	
tgc gca gac cta ggg tgg ttt gaa aat acc gat gaa tac ttc att gtc	1513

Cys Ala Asp Leu Gly Trp Phe Glu Asn Thr Asp Glu Tyr Phe Ile Val  
 445 450 455 460

aga ctg gac att tac ctc agt gta gca aaa tta caa caa tgg ttt ggg 1561  
 Arg Leu Asp Ile Tyr Leu Ser Val Ala Lys Leu Gln Gln Trp Phe Gly  
 465 470 475

agg caa taaatgctga gtttagcagta gggagtccttg ttattagtaa gctgtttgtt 1617  
 Arg Gln

ttttacaact ttgttttttat tgaaagttaa aataaagcat atttgtggta ttc 1670

<210> 14

<211> 478

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Met Glu Glu Ser Glu Leu Glu Ile Phe Arg Ser Lys Phe Val Arg Gly  
 1 5 10 15

Ser Ser Val Thr Lys Gln His Ala Trp Arg Asn Gln His Ser Glu Lys  
 20 25 30

Arg Cys Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile Ser Leu Asp Arg Met Pro Ser  
 35 40 45

Glu Ile Leu Val Lys Ile Leu Ser Tyr Leu Asp Ala Val Thr Leu Val  
 50 55 60

Cys Ile Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu Ala Asp Asp Asn  
 65 70 75 80

Leu Ile Trp Val Arg Lys Tyr Ala Ala Ala Phe Arg Ser Lys Arg Ser  
 85 90 95

Arg Trp Lys Ala Thr Ser Val Glu Glu Thr Ala Thr Ser Leu Ser Leu  
 100 105 110

Leu Ser Val Trp Asp Lys Glu Asp Gly Tyr Trp Lys Lys Glu Tyr Ile  
 115 120 125

Thr Lys Gln Ile Ser Ser Val Arg Ala Ala Leu Thr Asn Ser Leu Ser  
 130 135 140

Pro Val Lys Arg Arg Thr Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Glu Ser Leu  
 145 150 155 160

Arg Ile Ser Gly Leu Gly Trp Thr Ile Ile Leu Arg Glu Ala Ser Gly  
 165 170 175

Lys Glu His Ile Met Gln His Ser Asn Leu Ser Val Asn Asp Asn Ser  
 180 185 190

Val Thr Val Phe Trp His Asp Lys Asn Trp Pro His Val Asp Thr Leu  
 195 200 205

Ser Thr Leu Asp Leu Tyr Gly Ala Thr Pro Ile Phe Met Glu Gln Tyr  
 210 215 220

Lys Gly Pro Asn Thr Ser Cys Pro Arg Trp Leu Ser Leu Ile Glu Lys  
 225 230 235 240

Tyr Asp Leu Ser Asn Leu Arg Lys Ser Ala Met Ile Gly Cys Asp Arg  
 245 250 255

His Val Arg Val Phe Cys Val Asn Pro Gly Leu Leu Val Gly Leu Trp  
 260 265 270

Gln Glu Asn Gly Gly Leu Ala Phe Val Met Ala Asn Ile His Ser His  
 275 280 285

Gly Leu Phe Glu Arg Ser Ile Met Gly Ser Asp Thr Ile Pro Tyr Thr  
 290 295 300

Leu Pro Pro Asp Thr Thr Phe Val Asp Asn Tyr Pro Asp Ser Met Thr  
 305 310 315 320

Phe Tyr Gly Asp Lys Gly Phe Gln Leu His Ile Asp Ile His Gly Ser  
 325 330 335

Lys Thr Tyr Phe Leu Cys Ser Thr Phe His Asn Leu Phe Cys Arg Arg  
                   340                                  345                                  350

Ala Gly Ile Asn Asn Gly Tyr Val Lys Phe Leu Met Ile Asn Leu Lys  
                   355                                  360                                  365

Asn Asn Arg Glu His Leu Pro Leu Val Gly Lys Val Gly Leu Glu Trp  
                   370                                  375                                  380

Arg Thr Asp Cys Leu Asn Gly Arg Ile Glu Ser Cys Ile Val Val Asp  
                   385                                  390                                  395                                  400

Met Thr Leu Leu Asp Glu Asp Lys Lys Pro Ile Trp Tyr Val Ser Ser  
                                   405                                  410                                  415

Pro Val Cys Leu Arg Ser Ala Cys Leu Pro Asp Phe Pro Gln Pro Ala  
                                   420                                  425                                  430

Tyr Ser Phe Glu Tyr Met Asp Ser Val Gly Gly Val Cys Ala Asp Leu  
                   435                                  440                                  445

Gly Trp Phe Glu Asn Thr Asp Glu Tyr Phe Ile Val Arg Leu Asp Ile  
                   450                                  455                                  460

Tyr Leu Ser Val Ala Lys Leu Gln Gln Trp Phe Gly Arg Gln  
                   465                                  470                                  475

<210> 15

<211> 2184

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220>

<221> CDS

<222> (190)..(1104)

<400> 15

agaaaggctg atttggttgg tgtcttgctc tttctgtggg aaggctgcgg ctcaattcct 60  
 tccgacttct tgataatttt gcattagaca tttaactctt ctttctatga tctttccttc 120  
 tagacactga gttttttggg tgttgccctaa aaccttttca gaaatccctt ccctcgccat 180  
 cacactgac atg agt gtg ggt ctt cct ggt ccc cac agt ttg cct agt tct 231  
                   Met Ser Val Gly Leu Pro Gly Pro His Ser Leu Pro Ser Ser

1	5	10	
gag gaa gca tcg aat tct ggg aac gcc tca tca atg cct gca gtt ttt			279
Glu Glu Ala Ser Asn Ser Gly Asn Ala Ser Ser Met Pro Ala Val Phe			
15	20	25	30
cat ccc gag aac tat tct tgc tta caa ggg tct gct act gag atg ctc			327
His Pro Glu Asn Tyr Ser Cys Leu Gln Gly Ser Ala Thr Glu Met Leu			
	35	40	45
tgc aca gag gct gcc tct cct cgc cct tcc tct gaa gac ctg cct ctt			375
Cys Thr Glu Ala Ala Ser Pro Arg Pro Ser Ser Glu Asp Leu Pro Leu			
	50	55	60
caa ggc agc cct gat tct tct acc agt ccc aaa caa aag ctc tca agt			423
Gln Gly Ser Pro Asp Ser Ser Thr Ser Pro Lys Gln Lys Leu Ser Ser			
	65	70	75
cct gag gct gac aag ggc cct gag gag gag gag aac aag gtc ctt gcc			471
Pro Glu Ala Asp Lys Gly Pro Glu Glu Glu Glu Asn Lys Val Leu Ala			
	80	85	90
agg aag cag aag atg cgg act gtg ttc tct cag gcc cag ctg tgt gca			519
Arg Lys Gln Lys Met Arg Thr Val Phe Ser Gln Ala Gln Leu Cys Ala			
95	100	105	110
ctc aag gac agg ttt cag aag cag aag tac ctc agc ctc cag cag atg			567
Leu Lys Asp Arg Phe Gln Lys Gln Lys Tyr Leu Ser Leu Gln Gln Met			
	115	120	125
caa gaa ctc tcc tcc att ctg aac ctg agc tat aag cag gtt aag acc			615
Gln Glu Leu Ser Ser Ile Leu Asn Leu Ser Tyr Lys Gln Val Lys Thr			
	130	135	140
tgg ttt caa aac caa agg gtg aag tgc aag cgg tgg cag aaa aac cag			663
Trp Phe Gln Asn Gln Arg Val Lys Cys Lys Arg Trp Gln Lys Asn Gln			
	145	150	155
tgg ttg aag act agc aat ggt ctg att cag aag ggc tca gca cca gtg			711
Trp Leu Lys Thr Ser Asn Gly Leu Ile Gln Lys Gly Ser Ala Pro Val			

160	165	170	
gag tat ccc agc atc cat tgc agc tat ccc cag ggc tat ctg gtg aac			759
Glu Tyr Pro Ser Ile His Cys Ser Tyr Pro Gln Gly Tyr Leu Val Asn			
175	180	185	190
gca tct gga agc ctt tcc atg tgg ggc agc cag act tgg acc aac cca			807
Ala Ser Gly Ser Leu Ser Met Trp Gly Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro			
	195	200	205
act tgg agc agc cag acc tgg acc aac cca act tgg aac aac cag acc			855
Thr Trp Ser Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro Thr Trp Asn Asn Gln Thr			
	210	215	220
tgg acc aac cca act tgg agc agc cag gcc tgg acc gct cag tcc tgg			903
Trp Thr Asn Pro Thr Trp Ser Ser Gln Ala Trp Thr Ala Gln Ser Trp			
	225	230	235
aac ggc cag cct tgg aat gct gct ccg ctc cat aac ttc ggg gag gac			951
Asn Gly Gln Pro Trp Asn Ala Ala Pro Leu His Asn Phe Gly Glu Asp			
	240	245	250
ttt ctg cag cct tac gta cag ttg cag caa aac ttc tct gcc agt gat			999
Phe Leu Gln Pro Tyr Val Gln Leu Gln Gln Asn Phe Ser Ala Ser Asp			
255	260	265	270
ttg gag gtg aat ttg gaa gcc act agg gaa agc cat gcg cat ttt agc			1047
Leu Glu Val Asn Leu Glu Ala Thr Arg Glu Ser His Ala His Phe Ser			
	275	280	285
acc cca caa gcc ttg gaa tta ttc ctg aac tac tct gtg act cca cca			1095
Thr Pro Gln Ala Leu Glu Leu Phe Leu Asn Tyr Ser Val Thr Pro Pro			
	290	295	300
ggc gaa ata tgagacttac gcaacatctg ggcttaaagt cagggcaaag cca			1147
Gly Glu Ile			
	305		
ggttccttcc ttcttccaaa tattttcata ttttttttaa agatttatatt attcattata			1207
tgtaagtaca ctgtagctgt cttcagacac tccagaagag ggcgtcagat cttgtttacgt			1267



```

atggttgtga gccacatgt ggttgctggg atttgaactc ctgaccttcg gaagagcagt 1327
cgggtgctct tatccactga gccatctcac cagccccctgg tttatTTTTT taattattat 1387
ttgctTTTTTg tttatcaaga cagggtttct ctgcatagct ctaattgtct ttgaactagc 1447
tctgcagacc agcctggcct tgaactcaga gatctgccc cttatctttg cctcctgaat 1507
gctgggacca aaggtggcat accaccacac ctggcatata tattgtttat ttctatttct 1567
atTTTTattg gtgccagagc aaacctagga cttagaacat gctgggcacc aactcaactt 1627
ctgagctcta tttacaactt ggtgtgttag tgtatttgtc ttagttctga atttgtcctt 1687
TTTTtagtgt taactctagg ctttgagac agtgagggtgc atatactctc tccttcccaa 1747
gaataagtgc ttgaacaccc ttaccacgc ccaccaccc atgctagtct ttttcttag 1807
aagcgtgggt cttggtatac actgtgtcat tttgaggggt gaggtttaaa agtatataca 1867
aagtataacg atatggtggc tactctcgag gatgagacag aaggaccagg agtttgaggg 1927
tagctcagat atgcaataag ttcaaggcca acctgtacta tgtttaaata gtaagacagc 1987
atctcgataa aataataaaa ctaaagtctc aacaaaataa aagctttcac ctattaaggt 2047
gcttgcttgt ccttgagtc cccaagagt aactgctatg ttaatatctg tagaaagatg 2107
tttatatttg actgtaccat gatgaaccga tgccagctgg actagtttaa acaaaataaa 2167
acactaattt taccttt 2184

```

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 305

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 16

```

Met Ser Val Gly Leu Pro Gly Pro His Ser Leu Pro Ser Ser Glu Glu
1           5           10           15

```

```

Ala Ser Asn Ser Gly Asn Ala Ser Ser Met Pro Ala Val Phe His Pro
20           25           30

```

```

Glu Asn Tyr Ser Cys Leu Gln Gly Ser Ala Thr Glu Met Leu Cys Thr
35           40           45

```

```

Glu Ala Ala Ser Pro Arg Pro Ser Ser Glu Asp Leu Pro Leu Gln Gly
50           55           60

```

```

Ser Pro Asp Ser Ser Thr Ser Pro Lys Gln Lys Leu Ser Ser Pro Glu
65           70           75           80

```

```

Ala Asp Lys Gly Pro Glu Glu Glu Glu Asn Lys Val Leu Ala Arg Lys
85           90           95

```

Gln Lys Met Arg Thr Val Phe Ser Gln Ala Gln Leu Cys Ala Leu Lys  
 100 105 110

Asp Arg Phe Gln Lys Gln Lys Tyr Leu Ser Leu Gln Gln Met Gln Glu  
 115 120 125

Leu Ser Ser Ile Leu Asn Leu Ser Tyr Lys Gln Val Lys Thr Trp Phe  
 130 135 140

Gln Asn Gln Arg Val Lys Cys Lys Arg Trp Gln Lys Asn Gln Trp Leu  
 145 150 155 160

Lys Thr Ser Asn Gly Leu Ile Gln Lys Gly Ser Ala Pro Val Glu Tyr  
 165 170 175

Pro Ser Ile His Cys Ser Tyr Pro Gln Gly Tyr Leu Val Asn Ala Ser  
 180 185 190

Gly Ser Leu Ser Met Trp Gly Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro Thr Trp  
 195 200 205

Ser Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro Thr Trp Asn Asn Gln Thr Trp Thr  
 210 215 220

Asn Pro Thr Trp Ser Ser Gln Ala Trp Thr Ala Gln Ser Trp Asn Gly  
 225 230 235 240

Gln Pro Trp Asn Ala Ala Pro Leu His Asn Phe Gly Glu Asp Phe Leu  
 245 250 255

Gln Pro Tyr Val Gln Leu Gln Gln Asn Phe Ser Ala Ser Asp Leu Glu  
 260 265 270

Val Asn Leu Glu Ala Thr Arg Glu Ser His Ala His Phe Ser Thr Pro  
 275 280 285

Gln Ala Leu Glu Leu Phe Leu Asn Tyr Ser Val Thr Pro Pro Gly Glu  
 290 295 300

Ile

305

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 1078

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (178).. (858)

&lt;400&gt; 17

caggggtcgg gcaggtggga gggggaagct cacatctccg ccctctgctg cctctggggg 60  
 tagggagcat cctaaccccc aactgtccgg tcagatccgc ctactgcccc tcatcagact 120  
 gctactcctg ggagcacagc acctgctctt tacacctctt ccttgagctg ctgggga 177

atg gct ttg cct aca aag tct agc atc ttg gac ctg agc tcc ggc acc 225  
 Met Ala Leu Pro Thr Lys Ser Ser Ile Leu Asp Leu Ser Ser Gly Thr  
 1 5 10 15

cca tgc acc aga tct cca gag gaa agt cac gag gct tgg gca cag tgc 273  
 Pro Cys Thr Arg Ser Pro Glu Glu Ser His Glu Ala Trp Ala Gln Cys  
 20 25 30

aaa gat gct ggc agg cag cta ccc gag tac aag gca gtg gtg gtg ggt 321  
 Lys Asp Ala Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val Val Val Gly  
 35 40 45

gca agt ggt gtt ggt aaa agt gct ctc acc atc cag atg act cac caa 369  
 Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Met Thr His Gln  
 50 55 60

tgc ttc gtg aaa gac cat gac ccc act atc caa gat tcc tac tgg aag 417  
 Cys Phe Val Lys Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser Tyr Trp Lys  
 65 70 75 80

gaa gtg gcc agg gac aac gga ggc tac att cta aat gtt ctg gat aca 465  
 Glu Val Ala Arg Asp Asn Gly Gly Tyr Ile Leu Asn Val Leu Asp Thr  
 85 90 95

tct ggg cag gat att cac cgg gct ctg cgt gac cag tgc ttg gca tct 513  
 Ser Gly Gln Asp Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys Leu Ala Ser

100	105	110	
ggt gat ggt gtg ctg ggc gtc ttt gct ctt gac gac ccc tcg tct ctg			561
Gly Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro Ser Ser Leu			
115	120	125	
gac cag ttg cag cag ata tgg tcc acc tgg acc cct cac cac aag cag			609
Asp Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ser Thr Trp Thr Pro His His Lys Gln			
130	135	140	
cct ctg gta cta gtg ggc aac aag tgt gac ctg gtg acc act gct gga			657
Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr Thr Ala Gly			
145	150	155	160
gat gct cat gct gcc gca gcc ctc ctt gct cac aag ttg ggg gcc ccc			705
Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala His Lys Leu Gly Ala Pro			
165	170	175	
ttg gtg aag acc tca gcc aag acg cgg caa ggt gtg gag gaa gcc ttt			753
Leu Val Lys Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Glu Ala Phe			
180	185	190	
gcc ctg ctt gtc cat gag att cag agg gcc cag gag gct gtg gcc gaa			801
Ala Leu Leu Val His Glu Ile Gln Arg Ala Gln Glu Ala Val Ala Glu			
195	200	205	
tca agc aag aag acc cga cac cag aaa gcc gtg tgt agc tgt ggc tgc			849
Ser Ser Lys Lys Thr Arg His Gln Lys Ala Val Cys Ser Cys Gly Cys			
210	215	220	
tct gta gcc tgaagatctt tgtctagcaa attgaccctt gtctcatgtc			898
Ser Val Ala			
225			
aaggtgacaa ttctcttgta ataagatctc cctctccgac caagttacca cagacatctt			958
tttattgtca tttggtgaga agttacgtgg taacatggga catccctcat tgactgtgtt			1018
ttatgaaact ctatgcaaaa ttaaataaat gttttcagga ttcaaagett cctttatacc			1078
<210> 18			
<211> 227			

&lt;212&gt; PRT

<213> *Mus musculus*

&lt;400&gt; 18

Met Ala Leu Pro Thr Lys Ser Ser Ile Leu Asp Leu Ser Ser Gly Thr  
 1 5 10 15

Pro Cys Thr Arg Ser Pro Glu Glu Ser His Glu Ala Trp Ala Gln Cys  
 20 25 30

Lys Asp Ala Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val Val Val Gly  
 35 40 45

Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Met Thr His Gln  
 50 55 60

Cys Phe Val Lys Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser Tyr Trp Lys  
 65 70 75 80

Glu Val Ala Arg Asp Asn Gly Gly Tyr Ile Leu Asn Val Leu Asp Thr  
 85 90 95

Ser Gly Gln Asp Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys Leu Ala Ser  
 100 105 110

Gly Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro Ser Ser Leu  
 115 120 125

Asp Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ser Thr Trp Thr Pro His His Lys Gln  
 130 135 140

Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr Thr Ala Gly  
 145 150 155 160

Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala His Lys Leu Gly Ala Pro  
 165 170 175

Leu Val Lys Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Glu Ala Phe  
 180 185 190

Ala Leu Leu Val His Glu Ile Gln Arg Ala Gln Glu Ala Val Ala Glu

195	200	205	
Ser Ser Lys Lys Thr Arg His Gln Lys Ala Val Cys Ser Cys Gly Cys			
210	215	220	
Ser Val Ala			
225			
<210> 19			
<211> 1063			
<212> DNA			
<213> Mus musculus			
<220>			
<221> CDS			
<222> (177).. (872)			
<400> 19			
gatacaaatt cgaatgtagg tgctaggcgc gcttgtgtta gagggtttgt taggggagac	60		
tgatggaatc cacagtccaa tgagtacagg gcctgtcctc cgtgtggcag cttcaccgg	120		
gagttgctgg cctggctgcc tacctgcttt cctgagatcc agggactttt cccaga atg	179		
	Met		
	1		
gct ttg ggt gac ctc ctg ctg tct gtc ctc tct gcc cag gaa atg aat	227		
Ala Leu Gly Asp Leu Leu Leu Ser Val Leu Ser Ala Gln Glu Met Asn			
5 10 15			
gcc ctt cgt ggc cag gtg ggc ggg gac gtc aat gtg gag atg gac gcc	275		
Ala Leu Arg Gly Gln Val Gly Gly Asp Val Asn Val Glu Met Asp Ala			
20 25 30			
gcc ccc ggt gtg gac ctg agc cgc atc ctg aac gag atg cgg gat cag	323		
Ala Pro Gly Val Asp Leu Ser Arg Ile Leu Asn Glu Met Arg Asp Gln			
35 40 45			
tat gag aag atg gcg gag aag aac cgc aag gat gct gag gaa tgg ttc	371		
Tyr Glu Lys Met Ala Glu Lys Asn Arg Lys Asp Ala Glu Glu Trp Phe			
50 55 60 65			
ttc acc aag aca gag gag ctg aac cga gaa gtg gcc acc aac acg gag	419		
Phe Thr Lys Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Thr Asn Thr Glu			

	70	75	80	
gcc ctg cag agc agc cgg aca gag atc acg gag ctc cgc cgc tct gtg				467
Ala Leu Gln Ser Ser Arg Thr Glu Ile Thr Glu Leu Arg Arg Ser Val				
	85	90	95	
cag aac ctg gag att gag ctg cag tcc cag ctc agc atg aaa gca tca				515
Gln Asn Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ser Met Lys Ala Ser				
	100	105	110	
ctg gag aac agc ctg gca gag aca gag gcg cgc tat ggg gcc cag ctg				563
Leu Glu Asn Ser Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Tyr Gly Ala Gln Leu				
	115	120	125	
gcg cag ctg cag ggc ctc att agc agt gtg gaa cag cag ctg tgt gag				611
Ala Gln Leu Gln Gly Leu Ile Ser Ser Val Glu Gln Gln Leu Cys Glu				
	130	135	140	145
ctg cgt tgt gac atg gaa agg cag aat cat gag tac cag gtg ctg ctg				659
Leu Arg Cys Asp Met Glu Arg Gln Asn His Glu Tyr Gln Val Leu Leu				
	150	155	160	
gat gtg aag acc cga ctg gag cag gag atc gcc acc tac cgc cgt ctg				707
Asp Val Lys Thr Arg Leu Glu Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Arg Leu				
	165	170	175	
ctg gag ggc gag gac gcc cac ctg gct act caa tac tcc tca tcc ctg				755
Leu Glu Gly Glu Asp Ala His Leu Ala Thr Gln Tyr Ser Ser Ser Leu				
	180	185	190	
gct tcg cag ccc tcc cga gaa ggc atg gtg acc agc cgc cag gtg cgc				803
Ala Ser Gln Pro Ser Arg Glu Gly Met Val Thr Ser Arg Gln Val Arg				
	195	200	205	
acc att gtg gag gaa gtc cag gat ggt aag gtg ttt tcc tcc aga gag				851
Thr Ile Val Glu Glu Val Gln Asp Gly Lys Val Phe Ser Ser Arg Glu				
	210	215	220	225
cag gag cac cgc tcc acc cac tgaggccct gtctgcgtat gatagcccag				902
Gln Glu His Arg Ser Thr His				

230

```

gccaggacc ttaggctgca gctccctgca tctactgcca agcctgaact cctatgagct      962
agctgttgcc ttctgtgttt gctttgtgct gccccttaca gagaggcccc ttgggttgac    1022
cccagaaatt gctaataaag ctttgaagaa gtctgaccc t                          1063

```

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 232

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 20

```

Met Ala Leu Gly Asp Leu Leu Leu Ser Val Leu Ser Ala Gln Glu Met
1              5              10              15

```

```

Asn Ala Leu Arg Gly Gln Val Gly Gly Asp Val Asn Val Glu Met Asp
          20              25              30

```

```

Ala Ala Pro Gly Val Asp Leu Ser Arg Ile Leu Asn Glu Met Arg Asp
          35              40              45

```

```

Gln Tyr Glu Lys Met Ala Glu Lys Asn Arg Lys Asp Ala Glu Glu Trp
          50              55              60

```

```

Phe Phe Thr Lys Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Thr Asn Thr
65              70              75              80

```

```

Glu Ala Leu Gln Ser Ser Arg Thr Glu Ile Thr Glu Leu Arg Arg Ser
          85              90              95

```

```

Val Gln Asn Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ser Met Lys Ala
          100              105              110

```

```

Ser Leu Glu Asn Ser Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Tyr Gly Ala Gln
          115              120              125

```

```

Leu Ala Gln Leu Gln Gly Leu Ile Ser Ser Val Glu Gln Gln Leu Cys
          130              135              140

```

```

Glu Leu Arg Cys Asp Met Glu Arg Gln Asn His Glu Tyr Gln Val Leu
145              150              155              160

```



Leu Asp Val Lys Thr Arg Leu Glu Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Arg  
 165 170 175

Leu Leu Glu Gly Glu Asp Ala His Leu Ala Thr Gln Tyr Ser Ser Ser  
 180 185 190

Leu Ala Ser Gln Pro Ser Arg Glu Gly Met Val Thr Ser Arg Gln Val  
 195 200 205

Arg Thr Ile Val Glu Glu Val Gln Asp Gly Lys Val Phe Ser Ser Arg  
 210 215 220

Glu Gln Glu His Arg Ser Thr His  
 225 230

<210> 21

<211> 1670

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220>

<221> CDS

<222> (139).. (1401)

<400> 21

gacaccctca accccatcat cccagggcct cataggctcc atccagcatt acgtcctcat 60  
 ccctacctac gggttctgac gacctgctg tcacaccgc cateccttgg acgcagaccc 120  
 ttctagccga ttacatca atg ggt tcc cgg gag aca cct tct tct tgc tct 171  
 Met Gly Ser Arg Glu Thr Pro Ser Ser Cys Ser  
 1 5 10

aag acc ctt gaa acc ttg gac ctg gag act tcc gac agc tct agc cct 219  
 Lys Thr Leu Glu Thr Leu Asp Leu Glu Thr Ser Asp Ser Ser Ser Pro  
 15 20 25

gat gct gac agt cct ctg gaa gag caa tgg ctg aaa tcc tcc cca gcc 267  
 Asp Ala Asp Ser Pro Leu Glu Glu Gln Trp Leu Lys Ser Ser Pro Ala  
 30 35 40

ctg aag gag gac agt gtg gat gtg gta ctg gaa gac tgc aaa gag cct 315  
 Leu Lys Glu Asp Ser Val Asp Val Val Leu Glu Asp Cys Lys Glu Pro

45	50	55	
ctg tcc ccc tcc tcg cct ccg aca ggc aga gag atg atc agg tac gaa			363
Leu Ser Pro Ser Ser Pro Pro Thr Gly Arg Glu Met Ile Arg Tyr Glu			
60	65	70	75
gtc aaa gtg aac cga cgg agc att gaa gac atc tgc ctc tgc tgt gga			411
Val Lys Val Asn Arg Arg Ser Ile Glu Asp Ile Cys Leu Cys Cys Gly			
	80	85	90
act ctc cag gtg tac act cgg cac ccc ttg ttt gag gga ggg tta tgt			459
Thr Leu Gln Val Tyr Thr Arg His Pro Leu Phe Glu Gly Gly Leu Cys			
	95	100	105
gcc cca tgt aag gat aag ttc ctg gag tcc ctc ttc ctg tat gat gat			507
Ala Pro Cys Lys Asp Lys Phe Leu Glu Ser Leu Phe Leu Tyr Asp Asp			
	110	115	120
gat gga cac cag agt tac tgc acc atc tgc tgt tcc ggg ggt acc ctg			555
Asp Gly His Gln Ser Tyr Cys Thr Ile Cys Cys Ser Gly Gly Thr Leu			
	125	130	135
ttc atc tgt gag agc ccc gac tgt acc aga tgc tac tgt ttc gag tgt			603
Phe Ile Cys Glu Ser Pro Asp Cys Thr Arg Cys Tyr Cys Phe Glu Cys			
140	145	150	155
gtg gac atc ctg gtg ggc ccc ggg acc tca gag agg atc aat gcc atg			651
Val Asp Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Ser Glu Arg Ile Asn Ala Met			
	160	165	170
gcc tgc tgg gtt tgc ttc ctg tgc ctg ccc ttc tca cgg agt gga ctg			699
Ala Cys Trp Val Cys Phe Leu Cys Leu Pro Phe Ser Arg Ser Gly Leu			
	175	180	185
ctg cag agg cgc aag agg tgg cgg cac cag ctg aag gcc ttc cat gat			747
Leu Gln Arg Arg Lys Arg Trp Arg His Gln Leu Lys Ala Phe His Asp			
	190	195	200
caa gag gga gcg ggc cct atg gag ata tac aag aca gtg tct gca tgg			795
Gln Glu Gly Ala Gly Pro Met Glu Ile Tyr Lys Thr Val Ser Ala Trp			

205	210	215	
aag aga cag cca gtg cgg gta ctg agc ctt ttt aga aat att gat aaa			843
Lys Arg Gln Pro Val Arg Val Leu Ser Leu Phe Arg Asn Ile Asp Lys			
220	225	230	235
gta cta aag agt ttg ggc ttt ttg gaa agc ggt tct ggt tct ggg gga			891
Val Leu Lys Ser Leu Gly Phe Leu Glu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly			
	240	245	250
gga acg ctg aag tac gtg gaa gat gtc aca aat gtc gtg agg aga gac			939
Gly Thr Leu Lys Tyr Val Glu Asp Val Thr Asn Val Val Arg Arg Asp			
	255	260	265
gtg gag aaa tgg ggc ccc ttt gac ctg gtg tac ggc tcg acg cag ccc			987
Val Glu Lys Trp Gly Pro Phe Asp Leu Val Tyr Gly Ser Thr Gln Pro			
	270	275	280
cta ggc agc tct tgt gat cgc tgt ccc ggc tgg tac atg ttc cag ttc			1035
Leu Gly Ser Ser Cys Asp Arg Cys Pro Gly Trp Tyr Met Phe Gln Phe			
	285	290	295
cac cgg atc ctg cag tat gcg ctg cct cgc cag gag agt cag cgg ccc			1083
His Arg Ile Leu Gln Tyr Ala Leu Pro Arg Gln Glu Ser Gln Arg Pro			
300	305	310	315
ttc ttc tgg ata ttc atg gac aat ctg ctg ctg act gag gat gac caa			1131
Phe Phe Trp Ile Phe Met Asp Asn Leu Leu Leu Thr Glu Asp Asp Gln			
	320	325	330
gag aca act acc cgc ttc ctt cag aca gag gct gtg acc ctc cag gat			1179
Glu Thr Thr Thr Arg Phe Leu Gln Thr Glu Ala Val Thr Leu Gln Asp			
	335	340	345
gtc cgt ggc aga gac tac cag aat gct atg cgg gtg tgg agc aac att			1227
Val Arg Gly Arg Asp Tyr Gln Asn Ala Met Arg Val Trp Ser Asn Ile			
	350	355	360
cca ggg ctg aag agc aag cat gcg ccc ctg acc cca aag gaa gaa gag			1275
Pro Gly Leu Lys Ser Lys His Ala Pro Leu Thr Pro Lys Glu Glu Glu			

365	370	375	
tat ctg caa gcc caa gtc aga agc agg agc aag ctg gac gcc ccg aaa			1323
Tyr Leu Gln Ala Gln Val Arg Ser Arg Ser Lys Leu Asp Ala Pro Lys			
380	385	390	395
gtt gac ctc ctg gtg aag aac tgc ctt ctc ccg ctg aga gag tac ttc			1371
Val Asp Leu Leu Val Lys Asn Cys Leu Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe			
400	405		410
aag tat ttt tct caa aac tca ctt cct ctt tagaaatgaa tcaccataag			1421
Lys Tyr Phe Ser Gln Asn Ser Leu Pro Leu			
415	420		
atgaaagtct ttctagaac cagggcagat ttcttctctaa ggtctcttcc ctccacagtt			1481
ttctcttggtt tgctttcagg ccttcggggtt tctctcctgt ttgattgccca ggatgcctct			1541
gtgcagctca ctttgcgggg tgggaggtgc ctacggctct gcacaagttc ccggtgggat			1601
aacctgccat gtttctctga aactgtgtgt acctgttgtg aagtttttca aatatatcat			1661
aggattggtt			1670
<210>	22		
<211>	421		
<212>	PRT		
<213>	Mus musculus		
<400>	22		
Met Gly Ser Arg Glu Thr Pro Ser Ser Cys Ser Lys Thr Leu Glu Thr			
1	5	10	15
Leu Asp Leu Glu Thr Ser Asp Ser Ser Ser Pro Asp Ala Asp Ser Pro			
20	25		30
Leu Glu Glu Gln Trp Leu Lys Ser Ser Pro Ala Leu Lys Glu Asp Ser			
35	40		45
Val Asp Val Val Leu Glu Asp Cys Lys Glu Pro Leu Ser Pro Ser Ser			
50	55		60
Pro Pro Thr Gly Arg Glu Met Ile Arg Tyr Glu Val Lys Val Asn Arg			
65	70	75	80

Arg Ser Ile Glu Asp Ile Cys Leu Cys Cys Gly Thr Leu Gln Val Tyr  
                             85                            90                            95

Thr Arg His Pro Leu Phe Glu Gly Gly Leu Cys Ala Pro Cys Lys Asp  
                             100                            105                            110

Lys Phe Leu Glu Ser Leu Phe Leu Tyr Asp Asp Asp Gly His Gln Ser  
                             115                            120                            125

Tyr Cys Thr Ile Cys Cys Ser Gly Gly Thr Leu Phe Ile Cys Glu Ser  
                             130                            135                            140

Pro Asp Cys Thr Arg Cys Tyr Cys Phe Glu Cys Val Asp Ile Leu Val  
                             145                            150                            155                            160

Gly Pro Gly Thr Ser Glu Arg Ile Asn Ala Met Ala Cys Trp Val Cys  
                             165                            170                            175

Phe Leu Cys Leu Pro Phe Ser Arg Ser Gly Leu Leu Gln Arg Arg Lys  
                             180                            185                            190

Arg Trp Arg His Gln Leu Lys Ala Phe His Asp Gln Glu Gly Ala Gly  
                             195                            200                            205

Pro Met Glu Ile Tyr Lys Thr Val Ser Ala Trp Lys Arg Gln Pro Val  
                             210                            215                            220

Arg Val Leu Ser Leu Phe Arg Asn Ile Asp Lys Val Leu Lys Ser Leu  
                             225                            230                            235                            240

Gly Phe Leu Glu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Leu Lys Tyr  
                             245                            250                            255

Val Glu Asp Val Thr Asn Val Val Arg Arg Asp Val Glu Lys Trp Gly  
                             260                            265                            270

Pro Phe Asp Leu Val Tyr Gly Ser Thr Gln Pro Leu Gly Ser Ser Cys  
                             275                            280                            285

Asp Arg Cys Pro Gly Trp Tyr Met Phe Gln Phe His Arg Ile Leu Gln

290	295	300	
Tyr Ala Leu Pro Arg Gln Glu Ser Gln Arg Pro Phe Phe Trp Ile Phe			
305	310	315	320
Met Asp Asn Leu Leu Leu Thr Glu Asp Asp Gln Glu Thr Thr Thr Arg			
	325	330	335
Phe Leu Gln Thr Glu Ala Val Thr Leu Gln Asp Val Arg Gly Arg Asp			
	340	345	350
Tyr Gln Asn Ala Met Arg Val Trp Ser Asn Ile Pro Gly Leu Lys Ser			
	355	360	365
Lys His Ala Pro Leu Thr Pro Lys Glu Glu Glu Tyr Leu Gln Ala Gln			
	370	375	380
Val Arg Ser Arg Ser Lys Leu Asp Ala Pro Lys Val Asp Leu Leu Val			
385	390	395	400
Lys Asn Cys Leu Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe Lys Tyr Phe Ser Gln			
	405	410	415
Asn Ser Leu Pro Leu			
	420		

<210> 23  
 <211> 1560  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (147).. (1367)  
 <400> 23

ggtgcatgct aggggcttac gaaggtggt ggtgcagagg ctcccaggcc aggtcttttt	60
gtcggtggtg agggacgtc actctcactc cgcgtgctgt ctccccgtct gtgtgctgtg	120
atctcctctg tgagagaagg gccagg atg ttc gag gtc ctg gtg ctg aag att	173
Met Phe Glu Val Leu Val Leu Lys Ile	
1	5

gaa	gat	cca	ggt	tgc	ttc	tgg	gta	att	ata	aaa	gga	tgt	agt	cat	ttt	221
Glu	Asp	Pro	Gly	Cys	Phe	Trp	Val	Ile	Ile	Lys	Gly	Cys	Ser	His	Phe	
10					15					20					25	
tta	gaa	caa	gaa	gtt	gac	tac	caa	aaa	cta	aac	act	gcc	atg	aat	gac	269
Leu	Glu	Gln	Glu	Val	Asp	Tyr	Gln	Lys	Leu	Asn	Thr	Ala	Met	Asn	Asp	
				30					35					40		
ttc	tat	aac	agc	atg	tgt	cag	gac	gta	gaa	atg	aaa	cca	tta	atg	ctg	317
Phe	Tyr	Asn	Ser	Met	Cys	Gln	Asp	Val	Glu	Met	Lys	Pro	Leu	Met	Leu	
			45					50					55			
gaa	gaa	ggg	cag	gtg	tgt	gtg	gtg	tac	tgc	cag	gag	ctg	aag	tgc	tgg	365
Glu	Glu	Gly	Gln	Val	Cys	Val	Val	Tyr	Cys	Gln	Glu	Leu	Lys	Cys	Trp	
		60					65					70				
tgc	agg	gct	ctg	att	aag	tcc	atc	atc	tct	tct	gca	gac	cat	tac	ctg	413
Cys	Arg	Ala	Leu	Ile	Lys	Ser	Ile	Ile	Ser	Ser	Ala	Asp	His	Tyr	Leu	
	75					80					85					
gca	gag	tgt	ttc	ctg	gtc	gat	ttt	gcc	aag	tat	att	cca	gta	aaa	tct	461
Ala	Glu	Cys	Phe	Leu	Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Tyr	Ile	Pro	Val	Lys	Ser	
90					95					100					105	
aaa	aac	atc	cga	gtt	gca	gta	gag	tct	ttt	atg	cag	ctt	cct	tac	aga	509
Lys	Asn	Ile	Arg	Val	Ala	Val	Glu	Ser	Phe	Met	Gln	Leu	Pro	Tyr	Arg	
				110					115					120		
gca	aaa	aaa	ttc	aga	ctt	tac	ggt	aca	aag	cct	gtg	aca	ttg	cac	att	557
Ala	Lys	Lys	Phe	Arg	Leu	Tyr	Gly	Thr	Lys	Pro	Val	Thr	Leu	His	Ile	
			125					130					135			
gac	ttc	tgt	gaa	gac	aat	gct	gag	att	gta	cct	gcc	aca	aaa	tgg	gac	605
Asp	Phe	Cys	Glu	Asp	Asn	Ala	Glu	Ile	Val	Pro	Ala	Thr	Lys	Trp	Asp	
		140					145					150				
agt	gca	gcc	atc	cag	tac	ttt	cag	aac	ctt	cta	aga	gca	act	acc	caa	653
Ser	Ala	Ala	Ile	Gln	Tyr	Phe	Gln	Asn	Leu	Leu	Arg	Ala	Thr	Thr	Gln	
	155					160					165					

gtg gaa gca aaa cta tgt gcg gtg gaa gaa gat act ttt gag gtt tac	701
Val Glu Ala Lys Leu Cys Ala Val Glu Glu Asp Thr Phe Glu Val Tyr	
170 175 180 185	
ctt tat gca aca ata aaa aat gaa aaa gtt tgt gtt aat gat gac cta	749
Leu Tyr Ala Thr Ile Lys Asn Glu Lys Val Cys Val Asn Asp Asp Leu	
190 195 200	
gtt gca aag aat ttt gct tat tat gtg tca cca atg ggg aat aaa aac	797
Val Ala Lys Asn Phe Ala Tyr Tyr Val Ser Pro Met Gly Asn Lys Asn	
205 210 215	
ctc aat cct ttg gag aaa ccc agg cag agt ctc aat tcg gtg acc tgc	845
Leu Asn Pro Leu Glu Lys Pro Arg Gln Ser Leu Asn Ser Val Thr Cys	
220 225 230	
tcc agt aag ctc agc cca tca ctt act ctg tgg cca atg ctt cta caa	893
Ser Ser Lys Leu Ser Pro Ser Leu Thr Leu Trp Pro Met Leu Leu Gln	
235 240 245	
gga aaa gac tat cac aga atg gaa aat aaa gct cta aac tat aag gat	941
Gly Lys Asp Tyr His Arg Met Glu Asn Lys Ala Leu Asn Tyr Lys Asp	
250 255 260 265	
tcc ttg aca gac tcg cct aaa atg atg ctt gag aag cag cag cag agc	989
Ser Leu Thr Asp Ser Pro Lys Met Met Leu Glu Lys Gln Gln Gln Ser	
270 275 280	
ctc cct tta aag cac acg gag aag tgt act gaa tct tct gtg tac tgg	1037
Leu Pro Leu Lys His Thr Glu Lys Cys Thr Glu Ser Ser Val Tyr Trp	
285 290 295	
cca acc aaa aga ggc ata acc ata tat gct gat cca gat gtt cca tca	1085
Pro Thr Lys Arg Gly Ile Thr Ile Tyr Ala Asp Pro Asp Val Pro Ser	
300 305 310	
gta agt ggg tct agc cag agg ccg aat gag aag cca ctg cgg ttg act	1133
Val Ser Gly Ser Ser Gln Arg Pro Asn Glu Lys Pro Leu Arg Leu Thr	
315 320 325	



gaa aag aaa gac tgt gac gag aag aac ggc tgt gta aaa tta ctg cag 1181  
 Glu Lys Lys Asp Cys Asp Glu Lys Asn Gly Cys Val Lys Leu Leu Gln  
 330 335 340 345

ttt cta aat cct gat cct ttg aga gct gat ggg acc tca gac ctg cac 1229  
 Phe Leu Asn Pro Asp Pro Leu Arg Ala Asp Gly Thr Ser Asp Leu His  
 350 355 360

cag ttg cag aag gtg aag ctg ggc aca ctg cag cct ggg gtg gtg ctc 1277  
 Gln Leu Gln Lys Val Lys Leu Gly Thr Leu Gln Pro Gly Val Val Leu  
 365 370 375

cgg aac agg atc gag ccc tgc cta acc ctg gag aaa tca cct ctg tcg 1325  
 Arg Asn Arg Ile Glu Pro Cys Leu Thr Leu Glu Lys Ser Pro Leu Ser  
 380 385 390

gca gac ctg aag aag gtg aac atg ttc tta aag cca gac tcc 1367  
 Ala Asp Leu Lys Lys Val Asn Met Phe Leu Lys Pro Asp Ser  
 395 400 405

tgacgacatg ccagcccttt ccaacacaga gtgttgcttt gttttgcttt gtctgttctg 1427  
 ttctaagagt gacggggatg aaatacaggg ctttgcgctt cctgggcatg cattcatcac 1487  
 tgaaccatac cccaattcca taggaggatt ttaaataaac acttctaagg ctacattgca 1547  
 gaattcttgc tcc 1560

<210> 24

<211> 407

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

Met Phe Glu Val Leu Val Leu Lys Ile Glu Asp Pro Gly Cys Phe Trp  
 1 5 10 15

Val Ile Ile Lys Gly Cys Ser His Phe Leu Glu Gln Glu Val Asp Tyr  
 20 25 30

Gln Lys Leu Asn Thr Ala Met Asn Asp Phe Tyr Asn Ser Met Cys Gln  
 35 40 45

Asp Val Glu Met Lys Pro Leu Met Leu Glu Glu Gly Gln Val Cys Val

50	55	60
Val Tyr Cys Gln Glu Leu Lys Cys Trp Cys Arg Ala Leu Ile Lys Ser		
65	70	75 80
Ile Ile Ser Ser Ala Asp His Tyr Leu Ala Glu Cys Phe Leu Val Asp		
	85	90 95
Phe Ala Lys Tyr Ile Pro Val Lys Ser Lys Asn Ile Arg Val Ala Val		
	100	105 110
Glu Ser Phe Met Gln Leu Pro Tyr Arg Ala Lys Lys Phe Arg Leu Tyr		
	115	120 125
Gly Thr Lys Pro Val Thr Leu His Ile Asp Phe Cys Glu Asp Asn Ala		
	130	135 140
Glu Ile Val Pro Ala Thr Lys Trp Asp Ser Ala Ala Ile Gln Tyr Phe		
	145	150 155 160
Gln Asn Leu Leu Arg Ala Thr Thr Gln Val Glu Ala Lys Leu Cys Ala		
	165	170 175
Val Glu Glu Asp Thr Phe Glu Val Tyr Leu Tyr Ala Thr Ile Lys Asn		
	180	185 190
Glu Lys Val Cys Val Asn Asp Asp Leu Val Ala Lys Asn Phe Ala Tyr		
	195	200 205
Tyr Val Ser Pro Met Gly Asn Lys Asn Leu Asn Pro Leu Glu Lys Pro		
	210	215 220
Arg Gln Ser Leu Asn Ser Val Thr Cys Ser Ser Lys Leu Ser Pro Ser		
	225	230 235 240
Leu Thr Leu Trp Pro Met Leu Leu Gln Gly Lys Asp Tyr His Arg Met		
	245	250 255
Glu Asn Lys Ala Leu Asn Tyr Lys Asp Ser Leu Thr Asp Ser Pro Lys		
	260	265 270

Met Met Leu Glu Lys Gln Gln Gln Ser Leu Pro Leu Lys His Thr Glu  
 275 280 285

Lys Cys Thr Glu Ser Ser Val Tyr Trp Pro Thr Lys Arg Gly Ile Thr  
 290 295 300

Ile Tyr Ala Asp Pro Asp Val Pro Ser Val Ser Gly Ser Ser Gln Arg  
 305 310 315 320

Pro Asn Glu Lys Pro Leu Arg Leu Thr Glu Lys Lys Asp Cys Asp Glu  
 325 330 335

Lys Asn Gly Cys Val Lys Leu Leu Gln Phe Leu Asn Pro Asp Pro Leu  
 340 345 350

Arg Ala Asp Gly Thr Ser Asp Leu His Gln Leu Gln Lys Val Lys Leu  
 355 360 365

Gly Thr Leu Gln Pro Gly Val Val Leu Arg Asn Arg Ile Glu Pro Cys  
 370 375 380

Leu Thr Leu Glu Lys Ser Pro Leu Ser Ala Asp Leu Lys Lys Val Asn  
 385 390 395 400

Met Phe Leu Lys Pro Asp Ser  
 405

<210> 25

<211> 1248

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220>

<221> CDS

<222> (32)..(1003)

<400> 25

agtggatccc ccgggctgca ggaattccgg g atg gat cct cga acc tgg cta

52

Met Asp Pro Arg Thr Trp Leu

1

5

agc ttc caa ggg cct cca ggt ggg cct gga atc gga cca ggc tca gag	100
Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu	
10 15 20	
gta ttg ggg atc tcc cca tgt ccg ccc gca tac gag ttc tgc gga ggg	148
Val Leu Gly Ile Ser Pro Cys Pro Pro Ala Tyr Glu Phe Cys Gly Gly	
25 30 35	
atg gca tac tgt gga cct cag gtt ggt ctg ggc cta gtc ccc caa gtt	196
Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val Gly Leu Gly Leu Val Pro Gln Val	
40 45 50 55	
ggc gtg gag act ttg cag cct gag ggc cag gca gga gca cga gtg gaa	244
Gly Val Glu Thr Leu Gln Pro Glu Gly Gln Ala Gly Ala Arg Val Glu	
60 65 70	
agc aac tca gag gga acc tcc tct gag ccc tgt gcc gac cgc ccc aat	292
Ser Asn Ser Glu Gly Thr Ser Ser Glu Pro Cys Ala Asp Arg Pro Asn	
75 80 85	
gcc gtg aag ttg gag aag gtg gaa cca act ccc gag gag tcc cag gac	340
Ala Val Lys Leu Glu Lys Val Glu Pro Thr Pro Glu Glu Ser Gln Asp	
90 95 100	
atg aaa gcc ctg cag aag gag cta gaa cag ttt gcc aag ctg ctg aag	388
Met Lys Ala Leu Gln Lys Glu Leu Glu Gln Phe Ala Lys Leu Leu Lys	
105 110 115	
cag aag agg atc acc ttg ggg tac acc cag gcc gac gtg ggg ctc acc	436
Gln Lys Arg Ile Thr Leu Gly Tyr Thr Gln Ala Asp Val Gly Leu Thr	
120 125 130 135	
ctg ggc gtt ctc ttt gga aag gtg ttc agc cag acc acc atc tgt cgc	484
Leu Gly Val Leu Phe Gly Lys Val Phe Ser Gln Thr Thr Ile Cys Arg	
140 145 150	
ttc gag gcc ttg cag ctc agc ctt aag aac atg tgt aag ctg cgg ccc	532
Phe Glu Ala Leu Gln Leu Ser Leu Lys Asn Met Cys Lys Leu Arg Pro	
155 160 165	

ctg ctg gag aag tgg gtg gag gaa gcc gac aac aat gag aac ctt cag	580
Leu Leu Glu Lys Trp Val Glu Glu Ala Asp Asn Asn Glu Asn Leu Gln	
170 175 180	
 gag ata tgc aaa tcg gag acc ctg gtg cag gcc cgg aag aga aag cga	628
Glu Ile Cys Lys Ser Glu Thr Leu Val Gln Ala Arg Lys Arg Lys Arg	
185 190 195	
 act agc att gag aac cgt gtg agg tgg agt ctg gag acc atg ttt ctg	676
Thr Ser Ile Glu Asn Arg Val Arg Trp Ser Leu Glu Thr Met Phe Leu	
200 205 210 215	
 aag tgc ccg aag ccc tcc cta cag cag atc act cac atc gcc aat cag	724
Lys Cys Pro Lys Pro Ser Leu Gln Gln Ile Thr His Ile Ala Asn Gln	
220 225 230	
 ctt ggg cta gag aag gat gtg gtt cga gta tgg ttc tgt aac cgg cgc	772
Leu Gly Leu Glu Lys Asp Val Val Arg Val Trp Phe Cys Asn Arg Arg	
235 240 245	
 cag aag ggc aaa aga tca agt att gag tat tcc caa cga gaa gag tat	820
Gln Lys Gly Lys Arg Ser Ser Ile Glu Tyr Ser Gln Arg Glu Glu Tyr	
250 255 260	
 gag gct aca ggg aca cct ttc cca ggg ggg gct gta tcc ttt cct ctg	868
Glu Ala Thr Gly Thr Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val Ser Phe Pro Leu	
265 270 275	
 ccc cca ggt ccc cac ttt ggc acc cca ggc tat gga agc ccc cac ttc	916
Pro Pro Gly Pro His Phe Gly Thr Pro Gly Tyr Gly Ser Pro His Phe	
280 285 290 295	
 acc aca ctc tac tca gtc cct ttt cct gag ggc gag gcc ttt ccc tct	964
Thr Thr Leu Tyr Ser Val Pro Phe Pro Glu Gly Glu Ala Phe Pro Ser	
300 305 310	
 gtt ccc gtc act gct ctg ggc tct ccc atg cat tca aac tgaggcacca	1013
Val Pro Val Thr Ala Leu Gly Ser Pro Met His Ser Asn	
315 320	

gccctccctg gggatgctgt gagccaaggc aaggaggta gacaagagaa cctggagctt 1073  
 tggggttaaa ttcttttact gaggaggat taaaagcaca acaggggtgg ggggtgggat 1133  
 ggggaaagaa gctcagtgat gctgttgatc aggagcctgg cctgtctgtc actcatcatt 1193  
 ttgttcttaa ataaagactg ggacacacag taaaaaaaaa aaaaaaaaaac tcgag 1248

<210> 26

<211> 324

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 26

Met Asp Pro Arg Thr Trp Leu Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro  
 1 5 10 15

Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu Val Leu Gly Ile Ser Pro Cys Pro Pro  
 20 25 30

Ala Tyr Glu Phe Cys Gly Gly Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val Gly  
 35 40 45

Leu Gly Leu Val Pro Gln Val Gly Val Glu Thr Leu Gln Pro Glu Gly  
 50 55 60

Gln Ala Gly Ala Arg Val Glu Ser Asn Ser Glu Gly Thr Ser Ser Glu  
 65 70 75 80

Pro Cys Ala Asp Arg Pro Asn Ala Val Lys Leu Glu Lys Val Glu Pro  
 85 90 95

Thr Pro Glu Glu Ser Gln Asp Met Lys Ala Leu Gln Lys Glu Leu Glu  
 100 105 110

Gln Phe Ala Lys Leu Leu Lys Gln Lys Arg Ile Thr Leu Gly Tyr Thr  
 115 120 125

Gln Ala Asp Val Gly Leu Thr Leu Gly Val Leu Phe Gly Lys Val Phe  
 130 135 140

Ser Gln Thr Thr Ile Cys Arg Phe Glu Ala Leu Gln Leu Ser Leu Lys  
 145 150 155 160

Asn Met Cys Lys Leu Arg Pro Leu Leu Glu Lys Trp Val Glu Glu Ala  
 165 170 175

Asp Asn Asn Glu Asn Leu Gln Glu Ile Cys Lys Ser Glu Thr Leu Val  
 180 185 190

Gln Ala Arg Lys Arg Lys Arg Thr Ser Ile Glu Asn Arg Val Arg Trp  
 195 200 205

Ser Leu Glu Thr Met Phe Leu Lys Cys Pro Lys Pro Ser Leu Gln Gln  
 210 215 220

Ile Thr His Ile Ala Asn Gln Leu Gly Leu Glu Lys Asp Val Val Arg  
 225 230 235 240

Val Trp Phe Cys Asn Arg Arg Gln Lys Gly Lys Arg Ser Ser Ile Glu  
 245 250 255

Tyr Ser Gln Arg Glu Glu Tyr Glu Ala Thr Gly Thr Pro Phe Pro Gly  
 260 265 270

Gly Ala Val Ser Phe Pro Leu Pro Pro Gly Pro His Phe Gly Thr Pro  
 275 280 285

Gly Tyr Gly Ser Pro His Phe Thr Thr Leu Tyr Ser Val Pro Phe Pro  
 290 295 300

Glu Gly Glu Ala Phe Pro Ser Val Pro Val Thr Ala Leu Gly Ser Pro  
 305 310 315 320

Met His Ser Asn

<210> 27

<211> 640

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (15)..(362)

&lt;400&gt; 27

ggcacgagga taag atg gga act ctc ccg gca cgt aga cat atc ccg ccg 50  
 Met Gly Thr Leu Pro Ala Arg Arg His Ile Pro Pro  
 1 5 10

tgg gtg aaa gtt ccc gaa gac ctg aaa gat cca gag gtg ttc cag gtc 98  
 Trp Val Lys Val Pro Glu Asp Leu Lys Asp Pro Glu Val Phe Gln Val  
 15 20 25

cag acg cgg ctg ctg aaa gcc att ttc ggc ccg gac gga tct cga atc 146  
 Gln Thr Arg Leu Leu Lys Ala Ile Phe Gly Pro Asp Gly Ser Arg Ile  
 30 35 40

cct tac atc gag cag gtg agc aag gcc atg ctc gag ctg aag gct ctg 194  
 Pro Tyr Ile Glu Gln Val Ser Lys Ala Met Leu Glu Leu Lys Ala Leu  
 45 50 55 60

gag tct tca gac ctc acc gag gtc gtg gtt tac ggc tcc tat ttg tac 242  
 Glu Ser Ser Asp Leu Thr Glu Val Val Val Tyr Gly Ser Tyr Leu Tyr  
 65 70 75

aag ctc cgg acc aag tgg atg ctc cag tcc atg gct gag tgg cac cgc 290  
 Lys Leu Arg Thr Lys Trp Met Leu Gln Ser Met Ala Glu Trp His Arg  
 80 85 90

cag cgc cag gag cga ggg atg ctc aaa ctt gcc gaa gcc atg aat gcc 338  
 Gln Arg Gln Glu Arg Gly Met Leu Lys Leu Ala Glu Ala Met Asn Ala  
 95 100 105

ctc gaa cta ggc cct tgg atg aag tgaaccagtt tccagccaat gcaatgaagc 392  
 Leu Glu Leu Gly Pro Trp Met Lys  
 110 115

cgggttgcag agattaggtt gtggccagag ctagagtgat tccttaagct tgtttttaaaa 452  
 tctgctccag cctaaagagt taagggaata ccatttggtc ccttaaagag ttaagggaata 512  
 acccttggtc ctgagtcctt ttgtgaatat ttctttgatg attgttaata aaaagtgttt 572  
 tttctttttt cccattttta aaaataacaa taaagtttta aataagttga taaaaaaaaa 632  
 aaaaaaaaaa 640

&lt;210&gt; 28



&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 28

Met Gly Thr Leu Pro Ala Arg Arg His Ile Pro Pro Trp Val Lys Val  
 1 5 10 15

Pro Glu Asp Leu Lys Asp Pro Glu Val Phe Gln Val Gln Thr Arg Leu  
 20 25 30

Leu Lys Ala Ile Phe Gly Pro Asp Gly Ser Arg Ile Pro Tyr Ile Glu  
 35 40 45

Gln Val Ser Lys Ala Met Leu Glu Leu Lys Ala Leu Glu Ser Ser Asp  
 50 55 60

Leu Thr Glu Val Val Val Tyr Gly Ser Tyr Leu Tyr Lys Leu Arg Thr  
 65 70 75 80

Lys Trp Met Leu Gln Ser Met Ala Glu Trp His Arg Gln Arg Gln Glu  
 85 90 95

Arg Gly Met Leu Lys Leu Ala Glu Ala Met Asn Ala Leu Glu Leu Gly  
 100 105 110

Pro Trp Met Lys  
 115

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 1665

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (21)..(1550)

&lt;400&gt; 29

agggtgaact ccttgtctct atg gcg act gga cgc ggt cgg atc ttg cag cag  
 Met Ala Thr Gly Arg Gly Arg Ile Leu Gln Gln  
 1 5 10

53

cac tgg ctc ggc ctc cag acg ctg cgc ggg ccc agc agg ggc ggt ggc	101
His Trp Leu Gly Leu Gln Thr Leu Arg Gly Pro Ser Arg Gly Gly Gly	
15 20 25	
gcg gcc cgg ggg cgc gcc agg gcc ttt ggg tgc aga aag ggg cca ggg	149
Ala Ala Arg Gly Arg Ala Arg Ala Phe Gly Cys Arg Lys Gly Pro Gly	
30 35 40	
gtc aag ctt tct gca ggc tct gct gcc ctg agg tgc cat gcc gga ggt	197
Val Lys Leu Ser Ala Gly Ser Ala Ala Leu Arg Cys His Ala Gly Gly	
45 50 55	
gga cag cac tgg gag agc tct ttc tcc tgc tgt tct ggg ttc ctg gat	245
Gly Gln His Trp Glu Ser Ser Phe Ser Cys Cys Ser Gly Phe Leu Asp	
60 65 70 75	
gga atg cct tca gaa atc ttg ctg aag ata ttt tcc tac ttg gat gct	293
Gly Met Pro Ser Glu Ile Leu Leu Lys Ile Phe Ser Tyr Leu Asp Ala	
80 85 90	
gtg agc ctt ctg tgt act gga tgt gtg agc agg cgc ttt tat cat cta	341
Val Ser Leu Leu Cys Thr Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu	
95 100 105	
gcc aat gac aat ttt att tgg atc gga atc tac tca act gct ttt tca	389
Ala Asn Asp Asn Phe Ile Trp Ile Gly Ile Tyr Ser Thr Ala Phe Ser	
110 115 120	
cct gca aga tca aat tgg aaa ttt aat tca gta gag aag ata gct atg	437
Pro Ala Arg Ser Asn Trp Lys Phe Asn Ser Val Glu Lys Ile Ala Met	
125 130 135	
tct atg agc ttt ctg tca gtt cag gat aaa gaa gct ggt tat tgg aag	485
Ser Met Ser Phe Leu Ser Val Gln Asp Lys Glu Ala Gly Tyr Trp Lys	
140 145 150 155	
aaa gaa tat atc aca aaa caa ata gca tct gta aaa gcc gca cta gct	533
Lys Glu Tyr Ile Thr Lys Gln Ile Ala Ser Val Lys Ala Ala Leu Ala	
160 165 170	

gac att ctc aaa cct gtc aac cct tac aca ggc ctt cca gtt aag acc	581
Asp Ile Leu Lys Pro Val Asn Pro Tyr Thr Gly Leu Pro Val Lys Thr	
175 180 185	
aaa gag gcc ctc aga ata ttt ggt tta ggt tgg gca att ata ctg aaa	629
Lys Glu Ala Leu Arg Ile Phe Gly Leu Gly Trp Ala Ile Ile Leu Lys	
190 195 200	
gaa aaa ggt gga aaa gaa tat atc atg gag cat gtt gat ctt tcc ata	677
Glu Lys Gly Gly Lys Glu Tyr Ile Met Glu His Val Asp Leu Ser Ile	
205 210 215	
aat gac aca tca gtt act gtt ata tgg tat ggc aaa aaa tgg cca tgc	725
Asn Asp Thr Ser Val Thr Val Ile Trp Tyr Gly Lys Lys Trp Pro Cys	
220 225 230 235	
cta gca tca ttg tca acc tta gat tta tgt ggc atg aca cca gtt ttt	773
Leu Ala Ser Leu Ser Thr Leu Asp Leu Cys Gly Met Thr Pro Val Phe	
240 245 250	
acc gac tgg tat aaa act ccc acc aaa cat aga ctc cga tgg cat tct	821
Thr Asp Trp Tyr Lys Thr Pro Thr Lys His Arg Leu Arg Trp His Ser	
255 260 265	
tta att gca aag tac aat ctg agt cat ttg acc ata tct acc atg att	869
Leu Ile Ala Lys Tyr Asn Leu Ser His Leu Thr Ile Ser Thr Met Ile	
270 275 280	
ggc tgt gac aga ctc att cgg atc ttc tgc ctg cac cct ggc ctc ctg	917
Gly Cys Asp Arg Leu Ile Arg Ile Phe Cys Leu His Pro Gly Leu Leu	
285 290 295	
gtg gga gtg tgg aag aag gag gaa gaa ctg gct ttt gtt atg gca aat	965
Val Gly Val Trp Lys Lys Glu Glu Glu Leu Ala Phe Val Met Ala Asn	
300 305 310 315	
ctt cat ttt cat cac ctt gtg gag agg agc aca tta ggc tcg gct act	1013
Leu His Phe His His Leu Val Glu Arg Ser Thr Leu Gly Ser Ala Thr	
320 325 330	

atc ccc tat gaa ctg cct cca cat agc ccc ttt ttg gat gat agc ccc	1061
Ile Pro Tyr Glu Leu Pro Pro His Ser Pro Phe Leu Asp Asp Ser Pro	
335 340 345	
gag tat gga ctg cac ggc tac caa ctc cat gtt gat ctg cac agc ggt	1109
Glu Tyr Gly Leu His Gly Tyr Gln Leu His Val Asp Leu His Ser Gly	
350 355 360	
ggg gtt ttc tac cta tgt ggt aca ttt cgc aat ctc ttc acc aag aga	1157
Gly Val Phe Tyr Leu Cys Gly Thr Phe Arg Asn Leu Phe Thr Lys Arg	
365 370 375	
gga aat att gaa aat gga cat gtg aag ctc att gtt ata cat tta aaa	1205
Gly Asn Ile Glu Asn Gly His Val Lys Leu Ile Val Ile His Leu Lys	
380 385 390 395	
aat aac aga gaa cac cta cct ctt att gga aat gtt ggc ctc tcg tgg	1253
Asn Asn Arg Glu His Leu Pro Leu Ile Gly Lys Val Gly Leu Ser Trp	
400 405 410	
aaa act gat att ttt gat ggc tgt ata aag agt tgt tcc atg atg gac	1301
Lys Thr Asp Ile Phe Asp Gly Cys Ile Lys Ser Cys Ser Met Met Asp	
415 420 425	
gta act ctt ttg gat gaa cat ggg aaa ccc ttt tgg tgt ttc agt tcc	1349
Val Thr Leu Leu Asp Glu His Gly Lys Pro Phe Trp Cys Phe Ser Ser	
430 435 440	
ccg gtg tgc ctg aga tcg cct gcc aca ccc tct gac agc tct agc ttc	1397
Pro Val Cys Leu Arg Ser Pro Ala Thr Pro Ser Asp Ser Ser Ser Phe	
445 450 455	
ttg gga cag aca tac aac gtg gac tac gtt gat gcg gaa gga aga gtg	1445
Leu Gly Gln Thr Tyr Asn Val Asp Tyr Val Asp Ala Glu Gly Arg Val	
460 465 470 475	
cac gtg gag ctg gtg tgg atc aga gag acc gaa gaa tac ctt att gtc	1493
His Val Glu Leu Val Trp Ile Arg Glu Thr Glu Glu Tyr Leu Ile Val	
480 485 490	

aac ctg gtc ctt tat ctt agt atc gca aaa atc aac cat tgg ttt ggg 1541  
 Asn Leu Val Leu Tyr Leu Ser Ile Ala Lys Ile Asn His Trp Phe Gly  
                   495                                  500                                  505

act gaa tat tagcagtagg tggcaaatta ttgttggttat ttagttgttt 1590  
 Thr Glu Tyr  
                   510

atttttgact ggctttgttc ttggtgttga aaattaaaat aaagcaaata tgcaaaaaaa 1650  
 aaaaaaaaaa aaaaaa 1665

<210> 30

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ala Thr Gly Arg Gly Arg Ile Leu Gln Gln His Trp Leu Gly Leu  
 1                                  5                                  10                                  15

Gln Thr Leu Arg Gly Pro Ser Arg Gly Gly Gly Ala Ala Arg Gly Arg  
                   20                                  25                                  30

Ala Arg Ala Phe Gly Cys Arg Lys Gly Pro Gly Val Lys Leu Ser Ala  
                   35                                  40                                  45

Gly Ser Ala Ala Leu Arg Cys His Ala Gly Gly Gly Gln His Trp Glu  
                   50                                  55                                  60

Ser Ser Phe Ser Cys Cys Ser Gly Phe Leu Asp Gly Met Pro Ser Glu  
 65                                  70                                  75                                  80

Ile Leu Leu Lys Ile Phe Ser Tyr Leu Asp Ala Val Ser Leu Leu Cys  
                   85                                  90                                  95

Thr Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu Ala Asn Asp Asn Phe  
                   100                                  105                                  110

Ile Trp Ile Gly Ile Tyr Ser Thr Ala Phe Ser Pro Ala Arg Ser Asn  
                   115                                  120                                  125

Trp Lys Phe Asn Ser Val Glu Lys Ile Ala Met Ser Met Ser Phe Leu  
 130 135 140

Ser Val Gln Asp Lys Glu Ala Gly Tyr Trp Lys Lys Glu Tyr Ile Thr  
 145 150 155 160

Lys Gln Ile Ala Ser Val Lys Ala Ala Leu Ala Asp Ile Leu Lys Pro  
 165 170 175

Val Asn Pro Tyr Thr Gly Leu Pro Val Lys Thr Lys Glu Ala Leu Arg  
 180 185 190

Ile Phe Gly Leu Gly Trp Ala Ile Ile Leu Lys Glu Lys Gly Gly Lys  
 195 200 205

Glu Tyr Ile Met Glu His Val Asp Leu Ser Ile Asn Asp Thr Ser Val  
 210 215 220

Thr Val Ile Trp Tyr Gly Lys Lys Trp Pro Cys Leu Ala Ser Leu Ser  
 225 230 235 240

Thr Leu Asp Leu Cys Gly Met Thr Pro Val Phe Thr Asp Trp Tyr Lys  
 245 250 255

Thr Pro Thr Lys His Arg Leu Arg Trp His Ser Leu Ile Ala Lys Tyr  
 260 265 270

Asn Leu Ser His Leu Thr Ile Ser Thr Met Ile Gly Cys Asp Arg Leu  
 275 280 285

Ile Arg Ile Phe Cys Leu His Pro Gly Leu Leu Val Gly Val Trp Lys  
 290 295 300

Lys Glu Glu Glu Leu Ala Phe Val Met Ala Asn Leu His Phe His His  
 305 310 315 320

Leu Val Glu Arg Ser Thr Leu Gly Ser Ala Thr Ile Pro Tyr Glu Leu  
 325 330 335

Pro Pro His Ser Pro Phe Leu Asp Asp Ser Pro Glu Tyr Gly Leu His

340	345	350
Gly Tyr Gln Leu His Val Asp Leu His Ser Gly Gly Val Phe Tyr Leu		
355	360	365
Cys Gly Thr Phe Arg Asn Leu Phe Thr Lys Arg Gly Asn Ile Glu Asn		
370	375	380
Gly His Val Lys Leu Ile Val Ile His Leu Lys Asn Asn Arg Glu His		
385	390	395 400
Leu Pro Leu Ile Gly Lys Val Gly Leu Ser Trp Lys Thr Asp Ile Phe		
405	410	415
Asp Gly Cys Ile Lys Ser Cys Ser Met Met Asp Val Thr Leu Leu Asp		
420	425	430
Glu His Gly Lys Pro Phe Trp Cys Phe Ser Ser Pro Val Cys Leu Arg		
435	440	445
Ser Pro Ala Thr Pro Ser Asp Ser Ser Ser Phe Leu Gly Gln Thr Tyr		
450	455	460
Asn Val Asp Tyr Val Asp Ala Glu Gly Arg Val His Val Glu Leu Val		
465	470	475 480
Trp Ile Arg Glu Thr Glu Glu Tyr Leu Ile Val Asn Leu Val Leu Tyr		
485	490	495
Leu Ser Ile Ala Lys Ile Asn His Trp Phe Gly Thr Glu Tyr		
500	505	510

<210> 31  
 <211> 2114  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (217).. (1131)  
 <400> 31

attataaattc tagagactcc aggatatttaa cgttctgctg gactgagctg gttgcctcat	60
gttattatgc aggcaactca ctttatccca atttcttgat acttttcctt ctggaggtcc	120
tatttctcta acatcttcca gaaaagtctt aaagctgcct taaccttttt tccagteccac	180
ctcttaaatt ttttcctcct cttcctctat actaac atg agt gtg gat cca gct	234
Met Ser Val Asp Pro Ala	
1 5	
tgt ccc caa agc ttg cct tgc ttt gaa gca tcc gac tgt aaa gaa tct	282
Cys Pro Gln Ser Leu Pro Cys Phe Glu Ala Ser Asp Cys Lys Glu Ser	
10 15 20	
tca cct atg cct gtg att tgt ggg cct gaa gaa aac tat cca tcc ttg	330
Ser Pro Met Pro Val Ile Cys Gly Pro Glu Glu Asn Tyr Pro Ser Leu	
25 30 35	
caa atg tct tct gct gag atg cct cac acg gag act gtc tct cct ctt	378
Gln Met Ser Ser Ala Glu Met Pro His Thr Glu Thr Val Ser Pro Leu	
40 45 50	
ccc tcc tcc atg gat ctg ctt att cag gac agc cct gat tct tcc acc	426
Pro Ser Ser Met Asp Leu Leu Ile Gln Asp Ser Pro Asp Ser Ser Thr	
55 60 65 70	
agt ccc aaa ggc aaa caa ccc act tct gca gag aat agt gtc gca aaa	474
Ser Pro Lys Gly Lys Gln Pro Thr Ser Ala Glu Asn Ser Val Ala Lys	
75 80 85	
aag gaa gac aag gtc cca gtc aag aaa cag aag acc aga act gtg ttc	522
Lys Glu Asp Lys Val Pro Val Lys Lys Gln Lys Thr Arg Thr Val Phe	
90 95 100	
tct tcc acc cag ctg tgt gta ctc aat gat aga ttt cag aga cag aaa	570
Ser Ser Thr Gln Leu Cys Val Leu Asn Asp Arg Phe Gln Arg Gln Lys	
105 110 115	
tac ctc agc ctc cag cag atg caa gaa ctc tcc aac atc ctg aac ctc	618
Tyr Leu Ser Leu Gln Gln Met Gln Glu Leu Ser Asn Ile Leu Asn Leu	
120 125 130	
agc tac aaa cag gtg aag acc tgg ttc cag aac cag aga atg aaa tct	666



Ser Tyr Lys Gln Val Lys Thr Trp Phe Gln Asn Gln Arg Met Lys Ser	
135	140 145 150
aag agg tgg cag aaa aac aac tgg ccg aag aat agc aat ggt gtg acg	714
Lys Arg Trp Gln Lys Asn Asn Trp Pro Lys Asn Ser Asn Gly Val Thr	
155 160 165	
cag aag gcc tca gca cct acc tac ccc agc ctc tac tct tcc tac cac	762
Gln Lys Ala Ser Ala Pro Thr Tyr Pro Ser Leu Tyr Ser Ser Tyr His	
170 175 180	
cag gga tgc ctg gtg aac ccg act ggg aac ctt cca atg tgg agc aac	810
Gln Gly Cys Leu Val Asn Pro Thr Gly Asn Leu Pro Met Trp Ser Asn	
185 190 195	
cag acc tgg aac aat tca acc tgg agc aac cag acc cag aac atc cag	858
Gln Thr Trp Asn Asn Ser Thr Trp Ser Asn Gln Thr Gln Asn Ile Gln	
200 205 210	
tcc tgg agc aac cac tcc tgg aac act cag acc tgg tgc acc caa tcc	906
Ser Trp Ser Asn His Ser Trp Asn Thr Gln Thr Trp Cys Thr Gln Ser	
215 220 225 230	
tgg aac aat cag gcc tgg aac agt ccc ttc tat aac tgt gga gag gaa	954
Trp Asn Asn Gln Ala Trp Asn Ser Pro Phe Tyr Asn Cys Gly Glu Glu	
235 240 245	
tct ctg cag tcc tgc atg cag ttc cag cca aat tct cct gcc agt gac	1002
Ser Leu Gln Ser Cys Met Gln Phe Gln Pro Asn Ser Pro Ala Ser Asp	
250 255 260	
ttg gag gct gct ttg gaa gct gct ggg gaa ggc ctt aat gta ata cag	1050
Leu Glu Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Glu Gly Leu Asn Val Ile Gln	
265 270 275	
cag acc act agg tat ttt agt act cca caa acc atg gat tta ttc cta	1098
Gln Thr Thr Arg Tyr Phe Ser Thr Pro Gln Thr Met Asp Leu Phe Leu	
280 285 290	
aac tac tcc atg aac atg caa cct gaa gac gtg tgaagatgag tgaaactgat	1151

Asn Tyr Ser Met Asn Met Gln Pro Glu Asp Val  
 295 300 305

attactcaat ttcagtctgg acactggctg aatccttcct ctccccctcct cccatccctc 1211  
 ataggatttt tcttggttgg aaaccacgtg ttctgggttc catgatgcct atccagtcaa 1271  
 tctcatggag ggtggagtat ggttggagcc taatcagcga ggtttctttt tttttttttc 1331  
 ctattggatc ttcttgagga aaatactttt tttttttttt ttgagacgga gtcttgctct 1391  
 gtgcgccagg ctggagtgca gtggcgcggt cttggctcac tgcaagctcc gcctcccggtg 1451  
 ttcacgccat tctcctgcct cagcctcccg agcagctggg actacaggcg cccgccacct 1511  
 cgcccggtta atattttgta ttttttagtag agacagggtt tccactgtgtt agccaggatg 1571  
 gtctcgatct cctgaccttg tgatccgccc gcctcggcct ccctaacagc tgggattaca 1631  
 ggctgtgagcc accgcgcctt gcctagaaaa gacattttta taaccttggc tgctaaggac 1691  
 aacattgata gaagccgtct ctggctatag ataagtagat ctaatactag tttggatata 1751  
 tttagggttt agaatactaa ctcaagaata agaaatacaa gtacgaattg gtgatgaaga 1811  
 tgtattcgta ttgtttggga ttgggaggct ttgcttattt ttttaaaact attgaggtaa 1871  
 agggttaagc tgtaacatac ttaattgatt tcttaccgtt tttggctctg ttttgctata 1931  
 tcccctaatt tgttggttgt gctaattctt gtagaaagag gtcttgtatt tgctgcatcg 1991  
 taatgacatg agtactactt tagttggttt aagttcaaata gaataaaca aatatttttc 2051  
 ctttagttga ttttaccctg atttcaccga gtgtttcgat gagtaaataat acagcttaaa 2111  
 cat 2114

<210> 32

<211> 305

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Ser Val Asp Pro Ala Cys Pro Gln Ser Leu Pro Cys Phe Glu Ala  
 1 5 10 15

Ser Asp Cys Lys Glu Ser Ser Pro Met Pro Val Ile Cys Gly Pro Glu  
 20 25 30

Glu Asn Tyr Pro Ser Leu Gln Met Ser Ser Ala Glu Met Pro His Thr  
 35 40 45

Glu Thr Val Ser Pro Leu Pro Ser Ser Met Asp Leu Leu Ile Gln Asp  
 50 55 60

Ser Pro Asp Ser Ser Thr Ser Pro Lys Gly Lys Gln Pro Thr Ser Ala  
 65 70 75 80

Glu	Asn	Ser	Val	Ala	Lys	Lys	Glu	Asp	Lys	Val	Pro	Val	Lys	Lys	Gln			
				85					90					95				
Lys	Thr	Arg	Thr	Val	Phe	Ser	Ser	Thr	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	Asn	Asp			
			100					105					110					
Arg	Phe	Gln	Arg	Gln	Lys	Tyr	Leu	Ser	Leu	Gln	Gln	Met	Gln	Glu	Leu			
		115					120					125						
Ser	Asn	Ile	Leu	Asn	Leu	Ser	Tyr	Lys	Gln	Val	Lys	Thr	Trp	Phe	Gln			
	130					135					140							
Asn	Gln	Arg	Met	Lys	Ser	Lys	Arg	Trp	Gln	Lys	Asn	Asn	Trp	Pro	Lys			
145					150					155					160			
Asn	Ser	Asn	Gly	Val	Thr	Gln	Lys	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Tyr	Pro	Ser			
			165					170						175				
Leu	Tyr	Ser	Ser	Tyr	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Val	Asn	Pro	Thr	Gly	Asn			
		180						185						190				
Leu	Pro	Met	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Trp	Asn	Asn	Ser	Thr	Trp	Ser	Asn			
	195					200						205						
Gln	Thr	Gln	Asn	Ile	Gln	Ser	Trp	Ser	Asn	His	Ser	Trp	Asn	Thr	Gln			
	210					215					220							
Thr	Trp	Cys	Thr	Gln	Ser	Trp	Asn	Asn	Gln	Ala	Trp	Asn	Ser	Pro	Phe			
225					230					235					240			
Tyr	Asn	Cys	Gly	Glu	Glu	Ser	Leu	Gln	Ser	Cys	Met	Gln	Phe	Gln	Pro			
			245					250						255				
Asn	Ser	Pro	Ala	Ser	Asp	Leu	Glu	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Glu			
			260					265						270				
Gly	Leu	Asn	Val	Ile	Gln	Gln	Thr	Thr	Arg	Tyr	Phe	Ser	Thr	Pro	Gln			
	275						280					285						

Thr Met Asp Leu Phe Leu Asn Tyr Ser Met Asn Met Gln Pro Glu Asp  
 290 295 300

Val

305

<210> 33

<211> 1266

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (252).. (950)

<400> 33

ctgtgaggagg gaaggagaga tgggggggacg tggggacaggg agaaaacaac ataaatcata 60  
 tatatatagc atgcaaattg gaagggtgatc agcacacaat aggcattcaa taaatgttga 120  
 aataatgaca cccactgtc tccttgccct caaatggtct cccctaacgt atcccctgtt 180  
 gtcttgcttc ttctcttccc acttgcagag cctgctgccc acgtctcttc cctgagctgc 240  
 ctgctgggggt c atg gag ctg cca aca aag cct ggc acc ttc gac ctg ggc 290  
 Met Glu Leu Pro Thr Lys Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly  
 1 5 10

ctg gcc aca tgg agc cct tcc ttc cag ggg gaa acc cac cgg gct cag 338  
 Leu Ala Thr Trp Ser Pro Ser Phe Gln Gly Glu Thr His Arg Ala Gln  
 15 20 25

gca cgc cgc agg gat gtt ggc agg cag ctg cct gag tac aag gct gtg 386  
 Ala Arg Arg Arg Asp Val Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val  
 30 35 40 45

gtg gtg ggc gcc agt ggc gtg ggc aag agt gcg ctg acc atc cag ctg 434  
 Val Val Gly Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu  
 50 55 60

aac cac cag tgc ttc gtg gag gac cac gac ccc acc atc cag gat tcc 482  
 Asn His Gln Cys Phe Val Glu Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser  
 65 70 75

tac tgg aag gag ttg acc ctg gac agt ggg gac tgc att ctg aat gtg 530  
 Tyr Trp Lys Glu Leu Thr Leu Asp Ser Gly Asp Cys Ile Leu Asn Val

80	85	90	
ctg gac aca gca ggg cag gcc atc cat agg gcc ctg cgt gac cag tgc			578
Leu Asp Thr Ala Gly Gln Ala Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys			
95	100	105	
ctg gct gtc tgt gat ggt gtg ctg ggc gtc ttc gct ctc gat gac ccc			626
Leu Ala Val Cys Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro			
110	115	120	125
tcg tct ctg atc cag ctg cag cag ata tgg gcc acc tgg ggc cct cac			674
Ser Ser Leu Ile Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ala Thr Trp Gly Pro His			
130	135	140	
ccc gcc cag ccc ctt gtc ctc gtg ggc aac aag tgt gac ctt gtg acc			722
Pro Ala Gln Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr			
145	150	155	
act gct gga gat gct cat gcc gct gct gca gcc ctc gca cac agc tgg			770
Thr Ala Gly Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Ala Leu Ala His Ser Trp			
160	165	170	
ggg gcc cac ttc gtg gag acc tcg gcc aaa aca cgg caa ggc gtg gag			818
Gly Ala His Phe Val Glu Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu			
175	180	185	
gag gcc ttt tcc ctg ctg gtc cat gag atc cag agg gtc cag gag gcc			866
Glu Ala Phe Ser Leu Leu Val His Glu Ile Gln Arg Val Gln Glu Ala			
190	195	200	205
atg gcg aag gag ccc atg gca agg tcc tgt agg gag aag acc cgg cac			914
Met Ala Lys Glu Pro Met Ala Arg Ser Cys Arg Glu Lys Thr Arg His			
210	215	220	
cag aag gcc acc tgc cac tgt ggc tgc tct gtg gcc tgaaggtctt			960
Gln Lys Ala Thr Cys His Cys Gly Cys Ser Val Ala			
225	230		
ggccaagaaa ttagacctt tccccaggcc aggggtgattg ttcatTTgac atgagacccc			1020
tgaggcaact agctttgagg gacacatcag gtatactagg gaaagatgga catctctctt			1080

gttttcactt ggtgaggggc tttttggtta catgggagtg cctaattgtt cttttgttat 1140  
 gtcaagttag aagattttgt gcaaaattaa ataaatgggt ttttgggttt caaagctgcc 1200  
 tccatgccga gtgttgtgtg ggtgggagtg agactgggta gaatgttact tgagttgtga 1260  
 gaattc 1266

<210> 34

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Glu Leu Pro Thr Lys Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly Leu Ala Thr  
 1 5 10 15

Trp Ser Pro Ser Phe Gln Gly Glu Thr His Arg Ala Gln Ala Arg Arg  
 20 25 30

Arg Asp Val Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val Val Val Gly  
 35 40 45

Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Asn His Gln  
 50 55 60

Cys Phe Val Glu Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser Tyr Trp Lys  
 65 70 75 80

Glu Leu Thr Leu Asp Ser Gly Asp Cys Ile Leu Asn Val Leu Asp Thr  
 85 90 95

Ala Gly Gln Ala Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys Leu Ala Val  
 100 105 110

Cys Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro Ser Ser Leu  
 115 120 125

Ile Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ala Thr Trp Gly Pro His Pro Ala Gln  
 130 135 140

Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr Thr Ala Gly  
 145 150 155 160

Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Leu Ala His Ser Trp Gly Ala His  
 165 170 175

Phe Val Glu Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Glu Ala Phe  
 180 185 190

Ser Leu Leu Val His Glu Ile Gln Arg Val Gln Glu Ala Met Ala Lys  
 195 200 205

Glu Pro Met Ala Arg Ser Cys Arg Glu Lys Thr Arg His Gln Lys Ala  
 210 215 220

Thr Cys His Cys Gly Cys Ser Val Ala  
 225 230

<210> 35

<211> 1705

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (485)..(1645)

<400> 35

```

cccatctcca cccctcccct gaaccccact ccccactgag gtccccaaac cccacccctc      60
actccaccct gagggcccca tcctctgaac cccaatcccc cagcccccact gagctcttaa      120
ccctccccac ctgagggttc cctttccctg cccgtccccc agcttcctag ctccccaccc      180
caagtgaccc ccgcagctc ctgcgccctc ccaactgcaaa ccggcactga agggctgccc      240
cgcccccgcc cctccccgcc ccgcggggac acgcccagat tctttgcccc catagcctgg      300
tgacctctgg ccaccgctg tcccagggtg gcctggatcc ttccagctca ttctttgcct      360
gcgcgctccc tcgttccatg gcccagtcct ccccggggac cctgagcctg gaagccccgg      420
accactggaa ccttgaaccc accagctggc tgtaccgga gccgtggcag cagccctcat      480
cccc atg gcg gcc atc cca gcc ctg gac cca gag gcc gag ccc agc atg      529
      Met Ala Ala Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Ala Glu Pro Ser Met
          1             5             10             15

```

```

gac gtg att ttg gtg gga tcc agt gag ctc tca agc tcc gtt tca ccc      577
Asp Val Ile Leu Val Gly Ser Ser Glu Leu Ser Ser Ser Val Ser Pro
          20             25             30

```

```

ggg aca ggc aga gat ctt att gca tat gaa gtc aag gct aac cag cga      625

```

Gly	Thr	Gly	Arg	Asp	Leu	Ile	Ala	Tyr	Glu	Val	Lys	Ala	Asn	Gln	Arg	
			35					40					45			
aat	ata	gaa	gac	atc	tgc	atc	tgc	tgc	gga	agt	ctc	cag	gtt	cac	aca	673
Asn	Ile	Glu	Asp	Ile	Cys	Ile	Cys	Cys	Gly	Ser	Leu	Gln	Val	His	Thr	
		50					55					60				
cag	cac	cct	ctg	ttt	gag	gga	ggg	atc	tgc	gcc	cca	tgt	aag	gac	aag	721
Gln	His	Pro	Leu	Phe	Glu	Gly	Gly	Ile	Cys	Ala	Pro	Cys	Lys	Asp	Lys	
		65				70					75					
ttc	ctg	gat	gcc	ctc	ttc	ctg	tac	gac	gat	gac	ggg	tac	caa	tcc	tac	769
Phe	Leu	Asp	Ala	Leu	Phe	Leu	Tyr	Asp	Asp	Asp	Gly	Tyr	Gln	Ser	Tyr	
80					85					90				95		
tgc	tcc	atc	tgc	tgc	tcc	gga	gag	acg	ctg	ctc	atc	tgc	gga	aac	cct	817
Cys	Ser	Ile	Cys	Cys	Ser	Gly	Glu	Thr	Leu	Leu	Ile	Cys	Gly	Asn	Pro	
				100					105					110		
gat	tgc	acc	cga	tgc	tac	tgc	ttc	gag	tgt	gtg	gat	agc	ctg	gtc	ggc	865
Asp	Cys	Thr	Arg	Cys	Tyr	Cys	Phe	Glu	Cys	Val	Asp	Ser	Leu	Val	Gly	
			115					120					125			
ccc	ggg	acc	tcg	ggg	aag	gtg	cac	gcc	atg	agc	aac	tgg	gtg	tgc	tac	913
Pro	Gly	Thr	Ser	Gly	Lys	Val	His	Ala	Met	Ser	Asn	Trp	Val	Cys	Tyr	
		130					135					140				
ctg	tgc	ctg	ccg	tcc	tcc	cga	agc	ggg	ctg	ctg	cag	cgt	cgg	agg	aag	961
Leu	Cys	Leu	Pro	Ser	Ser	Arg	Ser	Gly	Leu	Leu	Gln	Arg	Arg	Arg	Lys	
		145				150					155					
tgg	cgc	agc	cag	ctc	aag	gcc	ttc	tac	gac	cga	gag	tcg	gag	aat	ccc	1009
Trp	Arg	Ser	Gln	Leu	Lys	Ala	Phe	Tyr	Asp	Arg	Glu	Ser	Glu	Asn	Pro	
160					165					170				175		
ctt	gag	atg	ttc	gaa	acc	gtg	cct	gtg	tgg	agg	aga	cag	cca	gtc	cgg	1057
Leu	Glu	Met	Phe	Glu	Thr	Val	Pro	Val	Trp	Arg	Arg	Gln	Pro	Val	Arg	
				180					185				190			
gtg	ctg	tcc	ctt	ttt	gaa	gac	atc	aag	aaa	gag	ctg	acg	agt	ttg	ggc	1105



Val	Leu	Ser	Leu	Phe	Glu	Asp	Ile	Lys	Lys	Glu	Leu	Thr	Ser	Leu	Gly		
			195					200					205				
ttt	ttg	gaa	agt	ggt	tct	gac	ccg	gga	caa	ctg	aag	cat	gtg	gtt	gat	1153	
Phe	Leu	Glu	Ser	Gly	Ser	Asp	Pro	Gly	Gln	Leu	Lys	His	Val	Val	Asp		
		210					215					220					
gtc	aca	gac	aca	gtg	agg	aag	gat	gtg	gag	gag	tgg	gga	ccc	ttc	gat	1201	
Val	Thr	Asp	Thr	Val	Arg	Lys	Asp	Val	Glu	Glu	Trp	Gly	Pro	Phe	Asp		
	225					230					235						
ctt	gtg	tac	ggc	gcc	aca	gct	ccc	ctg	ggc	cac	acc	tgt	gac	cgt	cct	1249	
Leu	Val	Tyr	Gly	Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Gly	His	Thr	Cys	Asp	Arg	Pro		
240					245					250					255		
ccc	agc	tgg	tac	ctg	ttc	cag	ttc	cac	cgg	ttc	ctg	cag	tac	gca	cgg	1297	
Pro	Ser	Trp	Tyr	Leu	Phe	Gln	Phe	His	Arg	Phe	Leu	Gln	Tyr	Ala	Arg		
			260					265						270			
ccc	aag	cca	ggc	agc	ccc	agg	ccc	ttc	ttc	tgg	atg	ttc	gtg	gac	aat	1345	
Pro	Lys	Pro	Gly	Ser	Pro	Arg	Pro	Phe	Phe	Trp	Met	Phe	Val	Asp	Asn		
		275						280					285				
ctg	gtg	ctg	aac	aag	gaa	gac	ctg	gac	gtc	gca	tct	cgc	ttc	ctg	gag	1393	
Leu	Val	Leu	Asn	Lys	Glu	Asp	Leu	Asp	Val	Ala	Ser	Arg	Phe	Leu	Glu		
		290					295					300					
atg	gag	cca	gtc	acc	atc	cca	gat	gtc	cac	ggc	gga	tcc	ttg	cag	aat	1441	
Met	Glu	Pro	Val	Thr	Ile	Pro	Asp	Val	His	Gly	Gly	Ser	Leu	Gln	Asn		
	305					310					315						
gct	gtc	cgc	gtg	tgg	agc	aac	atc	cca	gcc	ata	agg	agc	agc	agg	cac	1489	
Ala	Val	Arg	Val	Trp	Ser	Asn	Ile	Pro	Ala	Ile	Arg	Ser	Ser	Arg	His		
320					325					330					335		
tgg	gct	ctg	gtt	tcg	gaa	gaa	gaa	ttg	tcc	ctg	ctg	gcc	cag	aac	aag	1537	
Trp	Ala	Leu	Val	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Ala	Gln	Asn	Lys		
			340					345					350				
cag	agc	tcg	aag	ctc	gcg	gcc	aag	tgg	ccc	acc	aag	ctg	gtg	aag	aac	1585	

Gln Ser Ser Lys Leu Ala Ala Lys Trp Pro Thr Lys Leu Val Lys Asn  
 355 360 365

tgc ttt ctc ccc cta aga gaa tat ttc aag tat ttt tca aca gaa ctc 1633  
 Cys Phe Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe Lys Tyr Phe Ser Thr Glu Leu  
 370 375 380

act tcc tct tta taaatgagtc actatactgt gaagaaaaag acttttccta 1685  
 Thr Ser Ser Leu  
 385

gaacaaaggc aactttcctc 1705

<210> 36

<211> 387

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Ala Ala Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Ala Glu Pro Ser Met Asp  
 1 5 10 15

Val Ile Leu Val Gly Ser Ser Glu Leu Ser Ser Ser Val Ser Pro Gly  
 20 25 30

Thr Gly Arg Asp Leu Ile Ala Tyr Glu Val Lys Ala Asn Gln Arg Asn  
 35 40 45

Ile Glu Asp Ile Cys Ile Cys Cys Gly Ser Leu Gln Val His Thr Gln  
 50 55 60

His Pro Leu Phe Glu Gly Gly Ile Cys Ala Pro Cys Lys Asp Lys Phe  
 65 70 75 80

Leu Asp Ala Leu Phe Leu Tyr Asp Asp Asp Gly Tyr Gln Ser Tyr Cys  
 85 90 95

Ser Ile Cys Cys Ser Gly Glu Thr Leu Leu Ile Cys Gly Asn Pro Asp  
 100 105 110

Cys Thr Arg Cys Tyr Cys Phe Glu Cys Val Asp Ser Leu Val Gly Pro

115		120		125
Gly Thr Ser Gly Lys Val His Ala Met Ser Asn Trp Val Cys Tyr Leu				
130		135		140
Cys Leu Pro Ser Ser Arg Ser Gly Leu Leu Gln Arg Arg Arg Lys Trp				
145		150		155
				160
Arg Ser Gln Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Arg Glu Ser Glu Asn Pro Leu				
	165		170	175
Glu Met Phe Glu Thr Val Pro Val Trp Arg Arg Gln Pro Val Arg Val				
	180		185	190
Leu Ser Leu Phe Glu Asp Ile Lys Lys Glu Leu Thr Ser Leu Gly Phe				
	195		200	205
Leu Glu Ser Gly Ser Asp Pro Gly Gln Leu Lys His Val Val Asp Val				
	210		215	220
Thr Asp Thr Val Arg Lys Asp Val Glu Glu Trp Gly Pro Phe Asp Leu				
	225		230	235
				240
Val Tyr Gly Ala Thr Ala Pro Leu Gly His Thr Cys Asp Arg Pro Pro				
	245		250	255
Ser Trp Tyr Leu Phe Gln Phe His Arg Phe Leu Gln Tyr Ala Arg Pro				
	260		265	270
Lys Pro Gly Ser Pro Arg Pro Phe Phe Trp Met Phe Val Asp Asn Leu				
	275		280	285
Val Leu Asn Lys Glu Asp Leu Asp Val Ala Ser Arg Phe Leu Glu Met				
	290		295	300
Glu Pro Val Thr Ile Pro Asp Val His Gly Gly Ser Leu Gln Asn Ala				
	305		310	315
				320
Val Arg Val Trp Ser Asn Ile Pro Ala Ile Arg Ser Ser Arg His Trp				
	325		330	335

Ala Leu Val Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Ala Gln Asn Lys Gln  
 340 345 350

Ser Ser Lys Leu Ala Ala Lys Trp Pro Thr Lys Leu Val Lys Asn Cys  
 355 360 365

Phe Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe Lys Tyr Phe Ser Thr Glu Leu Thr  
 370 375 380

Ser Ser Leu  
 385

<210> 37

<211> 1301

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (97).. (1167)

<400> 37

ttacagattg aagatccagg ttgcttctgg gttattataa aagggtgtag tcccttttta 60  
 gatcatgatg tcgattatca aaaattaaat agtgcc atg aat gac ttc tac aac 114  
 Met Asn Asp Phe Tyr Asn  
 1 5

agc acg tgt caa gat ata gaa ata aaa ccc tta aca ttg gaa gaa gga 162  
 Ser Thr Cys Gln Asp Ile Glu Ile Lys Pro Leu Thr Leu Glu Glu Gly  
 10 15 20

cag gtg tgt gtg gtc tat tgt gag gag cta aag tgc tgg tgc agg gcc 210  
 Gln Val Cys Val Val Tyr Cys Glu Glu Leu Lys Cys Trp Cys Arg Ala  
 25 30 35

att gtc aaa tca att acg tct tcc gca gac cag tac ctg gca gaa tgt 258  
 Ile Val Lys Ser Ile Thr Ser Ser Ala Asp Gln Tyr Leu Ala Glu Cys  
 40 45 50

ttc ctt gtg gac ttt gcc aag aac att cca gtc aaa tct aaa agc atc 306  
 Phe Leu Val Asp Phe Ala Lys Asn Ile Pro Val Lys Ser Lys Ser Ile

55	60	65	70	
cga gtt gta gta gaa tcg ttt atg cag ctt ccc tat aga gca aaa aaa				354
Arg Val Val Val Glu Ser Phe Met Gln Leu Pro Tyr Arg Ala Lys Lys				
75		80	85	
ttc agc ctg tac tgc aca aag cct gtc aca tta cac att gac ttc tgc				402
Phe Ser Leu Tyr Cys Thr Lys Pro Val Thr Leu His Ile Asp Phe Cys				
90		95	100	
cga gac agt act gac att gtg cct gcc aag aag tgg gac aat gca gct				450
Arg Asp Ser Thr Asp Ile Val Pro Ala Lys Lys Trp Asp Asn Ala Ala				
105		110	115	
att cag tac ttt cag aac ctt ctg aaa gca act acc cag gtg gaa gcc				498
Ile Gln Tyr Phe Gln Asn Leu Leu Lys Ala Thr Thr Gln Val Glu Ala				
120		125	130	
aga tta tgt gct gtg gaa gaa gat aca ttt gag gtt tac ctt tat gta				546
Arg Leu Cys Ala Val Glu Glu Asp Thr Phe Glu Val Tyr Leu Tyr Val				
135		140	145	150
act ata aaa gat gaa aaa gtt tgt gtt aat gat gat ctt gtt gca aag				594
Thr Ile Lys Asp Glu Lys Val Cys Val Asn Asp Asp Leu Val Ala Lys				
155		160	165	
aac tat gct tgt tat atg tca cct aca aag aat aaa aac ctt gat tat				642
Asn Tyr Ala Cys Tyr Met Ser Pro Thr Lys Asn Lys Asn Leu Asp Tyr				
170		175	180	
tta gaa aaa cca aga ttg aat ata aaa tca gca ccc tcc ttc aat aaa				690
Leu Glu Lys Pro Arg Leu Asn Ile Lys Ser Ala Pro Ser Phe Asn Lys				
185		190	195	
ctc aat cca gca ctt aca ctc tgg cca atg ttt ttg caa gga aaa gat				738
Leu Asn Pro Ala Leu Thr Leu Trp Pro Met Phe Leu Gln Gly Lys Asp				
200		205	210	
gtt caa gga atg gaa gat tca cat ggt gta aat ttt ccg gca caa tct				786
Val Gln Gly Met Glu Asp Ser His Gly Val Asn Phe Pro Ala Gln Ser				

215	220	225	230	
ctg caa cat aca tgg tgc aag ggt att gtc ggt gac ctc agg cca aca				834
Leu Gln His Thr Trp Cys Lys Gly Ile Val Gly Asp Leu Arg Pro Thr				
	235	240	245	
gcc aca gca cag gac aaa gct gta aaa tgt aat atg gat tca ttg aga				882
Ala Thr Ala Gln Asp Lys Ala Val Lys Cys Asn Met Asp Ser Leu Arg				
	250	255	260	
gat tca cct aaa gac aaa tct gaa aag aaa cac cat tgc atc tct tta				930
Asp Ser Pro Lys Asp Lys Ser Glu Lys Lys His His Cys Ile Ser Leu				
	265	270	275	
aaa gat aca aat aag cgt gtt gaa tcc tca gtg tac tgg cca gca aaa				978
Lys Asp Thr Asn Lys Arg Val Glu Ser Ser Val Tyr Trp Pro Ala Lys				
	280	285	290	
aga ggc ata acc ata tat gct gat cca gat gta cca gaa gca agt gct				1026
Arg Gly Ile Thr Ile Tyr Ala Asp Pro Asp Val Pro Glu Ala Ser Ala				
	295	300	305	310
tta agt cag aag tca aat gag aaa cct ctt aga ttg act gag aag aaa				1074
Leu Ser Gln Lys Ser Asn Glu Lys Pro Leu Arg Leu Thr Glu Lys Lys				
	315	320	325	
gaa tat gat gag aag aat agc tgt gtg aaa tta ctg cag ttt tta aat				1122
Glu Tyr Asp Glu Lys Asn Ser Cys Val Lys Leu Leu Gln Phe Leu Asn				
	330	335	340	
cct gat cct ttg aga gct gac gga atc tct gat ctc cag cag act				1167
Pro Asp Pro Leu Arg Ala Asp Gly Ile Ser Asp Leu Gln Gln Thr				
	345	350	355	
tgagattaga agagaaactc cttagatggg ggacttaacc tgaagacatc cttttagaaa				1227
cgatcgaatg gattgttgct tctgagaaat tgttccttgt tttttggata ataaacgatc				1287
ttccttttgg taaa				1301

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 357

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 38

Met Asn Asp Phe Tyr Asn Ser Thr Cys Gln Asp Ile Glu Ile Lys Pro  
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Glu Glu Gly Gln Val Cys Val Val Tyr Cys Glu Glu Leu  
 20 25 30

Lys Cys Trp Cys Arg Ala Ile Val Lys Ser Ile Thr Ser Ser Ala Asp  
 35 40 45

Gln Tyr Leu Ala Glu Cys Phe Leu Val Asp Phe Ala Lys Asn Ile Pro  
 50 55 60

Val Lys Ser Lys Ser Ile Arg Val Val Val Glu Ser Phe Met Gln Leu  
 65 70 75 80

Pro Tyr Arg Ala Lys Lys Phe Ser Leu Tyr Cys Thr Lys Pro Val Thr  
 85 90 95

Leu His Ile Asp Phe Cys Arg Asp Ser Thr Asp Ile Val Pro Ala Lys  
 100 105 110

Lys Trp Asp Asn Ala Ala Ile Gln Tyr Phe Gln Asn Leu Leu Lys Ala  
 115 120 125

Thr Thr Gln Val Glu Ala Arg Leu Cys Ala Val Glu Glu Asp Thr Phe  
 130 135 140

Glu Val Tyr Leu Tyr Val Thr Ile Lys Asp Glu Lys Val Cys Val Asn  
 145 150 155 160

Asp Asp Leu Val Ala Lys Asn Tyr Ala Cys Tyr Met Ser Pro Thr Lys  
 165 170 175

Asn Lys Asn Leu Asp Tyr Leu Glu Lys Pro Arg Leu Asn Ile Lys Ser  
 180 185 190

Ala Pro Ser Phe Asn Lys Leu Asn Pro Ala Leu Thr Leu Trp Pro Met

195	200	205
Phe Leu Gln Gly Lys Asp Val Gln Gly Met Glu Asp Ser His Gly Val		
210	215	220
Asn Phe Pro Ala Gln Ser Leu Gln His Thr Trp Cys Lys Gly Ile Val		
225	230	235
Gly Asp Leu Arg Pro Thr Ala Thr Ala Gln Asp Lys Ala Val Lys Cys		
245	250	255
Asn Met Asp Ser Leu Arg Asp Ser Pro Lys Asp Lys Ser Glu Lys Lys		
260	265	270
His His Cys Ile Ser Leu Lys Asp Thr Asn Lys Arg Val Glu Ser Ser		
275	280	285
Val Tyr Trp Pro Ala Lys Arg Gly Ile Thr Ile Tyr Ala Asp Pro Asp		
290	295	300
Val Pro Glu Ala Ser Ala Leu Ser Gln Lys Ser Asn Glu Lys Pro Leu		
305	310	315
Arg Leu Thr Glu Lys Lys Glu Tyr Asp Glu Lys Asn Ser Cys Val Lys		
325	330	335
Leu Leu Gln Phe Leu Asn Pro Asp Pro Leu Arg Ala Asp Gly Ile Ser		
340	345	350
Asp Leu Gln Gln Thr		
355		

<210> 39  
 <211> 1371  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (43).. (1122)



&lt;400&gt; 39

ctcatttcac caggcccccg gcttggggcg ccttccttcc cc atg gcg gga cac 54  
 Met Ala Gly His  
 1

ctg gct tcg gat ttc gcc ttc tcg ccc cct cca ggt ggt gga ggt gat 102  
 Leu Ala Ser Asp Phe Ala Phe Ser Pro Pro Pro Gly Gly Gly Gly Asp  
 5 10 15 20

ggg cca ggg ggg ccg gag ccg ggc tgg gtt gat cct cgg acc tgg cta 150  
 Gly Pro Gly Gly Pro Glu Pro Gly Trp Val Asp Pro Arg Thr Trp Leu  
 25 30 35

agc ttc caa ggc cct cct gga ggg cca gga atc ggg ccg ggg gtt ggg 198  
 Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro Gly Ile Gly Pro Gly Val Gly  
 40 45 50

cca ggc tct gag gtg tgg ggg att ccc cca tgc ccc ccg ccg tat gag 246  
 Pro Gly Ser Glu Val Trp Gly Ile Pro Pro Cys Pro Pro Pro Tyr Glu  
 55 60 65

ttc tgt ggg ggg atg gcg tac tgt ggg ccc cag gtt gga gtg ggg cta 294  
 Phe Cys Gly Gly Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val Gly Val Gly Leu  
 70 75 80

gtg ccc caa ggc ggc ttg gag acc tct cag cct gag ggc gaa gca gga 342  
 Val Pro Gln Gly Gly Leu Glu Thr Ser Gln Pro Glu Gly Glu Ala Gly  
 85 90 95 100

gtc ggg gtg gag agc aac tcc gat ggg gcc tcc ccg gag ccc tgc acc 390  
 Val Gly Val Glu Ser Asn Ser Asp Gly Ala Ser Pro Glu Pro Cys Thr  
 105 110 115

gtc acc cct ggt gcc gtg aag ctg gag aag gag aag ctg gag caa aac 438  
 Val Thr Pro Gly Ala Val Lys Leu Glu Lys Glu Lys Leu Glu Gln Asn  
 120 125 130

ccg gag gag tcc cag gac atc aaa gct ctg cag aaa gaa ctc gag caa 486  
 Pro Glu Glu Ser Gln Asp Ile Lys Ala Leu Gln Lys Glu Leu Glu Gln  
 135 140 145

ttt gcc aag ctc ctg aag cag aag agg atc acc ctg gga tat aca cag	534
Phe Ala Lys Leu Leu Lys Gln Lys Arg Ile Thr Leu Gly Tyr Thr Gln	
150 155 160	
gcc gat gtg ggg ctc acc ctg ggg gtt cta ttt ggg aag gta ttc agc	582
Ala Asp Val Gly Leu Thr Leu Gly Val Leu Phe Gly Lys Val Phe Ser	
165 170 175 180	
caa acg acc atc tgc cgc ttt gag gct ctg cag ctt agc ttc aag aac	630
Gln Thr Thr Ile Cys Arg Phe Glu Ala Leu Gln Leu Ser Phe Lys Asn	
185 190 195	
atg tgt aag ctg cgg ccc ttg ctg cag aag tgg gtg gag gaa gct gac	678
Met Cys Lys Leu Arg Pro Leu Leu Gln Lys Trp Val Glu Glu Ala Asp	
200 205 210	
aac aat gaa aat ctt cag gag ata tgc aaa gca gaa acc ctc gtg cag	726
Asn Asn Glu Asn Leu Gln Glu Ile Cys Lys Ala Glu Thr Leu Val Gln	
215 220 225	
gcc cga aag aga aag cga acc agt atc gag aac cga gtg aga ggc aac	774
Ala Arg Lys Arg Lys Arg Thr Ser Ile Glu Asn Arg Val Arg Gly Asn	
230 235 240	
ctg gag aat ttg ttc ctg cag tgc ccg aaa ccc aca ctg cag cag atc	822
Leu Glu Asn Leu Phe Leu Gln Cys Pro Lys Pro Thr Leu Gln Gln Ile	
245 250 255 260	
agc cac atc gcc cag cag ctt ggg ctc gag aag gat gtg gtc cga gtg	870
Ser His Ile Ala Gln Gln Leu Gly Leu Glu Lys Asp Val Val Arg Val	
265 270 275	
tgg ttc tgt aac cgg cgc cag aag ggc aag cga tca agc agc gac tat	918
Trp Phe Cys Asn Arg Arg Gln Lys Gly Lys Arg Ser Ser Ser Asp Tyr	
280 285 290	
gca caa cga gag gat ttt gag gct gct ggg tct cct ttc tca ggg gga	966
Ala Gln Arg Glu Asp Phe Glu Ala Ala Gly Ser Pro Phe Ser Gly Gly	
295 300 305	

cca gtg tcc ttt cct ctg gcc cca ggg ccc cat ttt ggt acc cca ggc 1014  
 Pro Val Ser Phe Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Phe Gly Thr Pro Gly  
 310 315 320

tat ggg agc cct cac ttc act gca ctg tac tcc tcg gtc cct ttc cct 1062  
 Tyr Gly Ser Pro His Phe Thr Ala Leu Tyr Ser Ser Val Pro Phe Pro  
 325 330 335 340

gag ggg gaa gcc ttt ccc cct gtc tct gtc acc act ctg ggc tct ccc 1110  
 Glu Gly Glu Ala Phe Pro Pro Val Ser Val Thr Thr Leu Gly Ser Pro  
 345 350 355

atg cat tca aac tgaggtgcct gcccttctag gaatggggga cagggggagg 1162  
 Met His Ser Asn  
 360

ggaggagcta gggaaagaaa acctggagtt tgtgccaggg tttttggatt aagttcttca 1222  
 ttcactaagg aaggaattgg gaacacaaaag ggtgggggca ggggagtttg gggcaactgg 1282  
 ttggagggaa ggtgaagttc aatgatgtc ttgattttta tcccacatca tgtatcactt 1342  
 ttttcttaaa taaagaagct tgggacaca 1371

<210> 40

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Ala Gly His Leu Ala Ser Asp Phe Ala Phe Ser Pro Pro Pro Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Asp Gly Pro Gly Gly Pro Glu Pro Gly Trp Val Asp Pro  
 20 25 30

Arg Thr Trp Leu Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro Gly Ile Gly  
 35 40 45

Pro Gly Val Gly Pro Gly Ser Glu Val Trp Gly Ile Pro Pro Cys Pro  
 50 55 60

Pro Pro Tyr Glu Phe Cys Gly Gly Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val  
65 70 75 80

Gly Val Gly Leu Val Pro Gln Gly Gly Leu Glu Thr Ser Gln Pro Glu  
85 90 95

Gly Glu Ala Gly Val Gly Val Glu Ser Asn Ser Asp Gly Ala Ser Pro  
100 105 110

Glu Pro Cys Thr Val Thr Pro Gly Ala Val Lys Leu Glu Lys Glu Lys  
115 120 125

Leu Glu Gln Asn Pro Glu Glu Ser Gln Asp Ile Lys Ala Leu Gln Lys  
130 135 140

Glu Leu Glu Gln Phe Ala Lys Leu Leu Lys Gln Lys Arg Ile Thr Leu  
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Gln Ala Asp Val Gly Leu Thr Leu Gly Val Leu Phe Gly  
165 170 175

Lys Val Phe Ser Gln Thr Thr Ile Cys Arg Phe Glu Ala Leu Gln Leu  
180 185 190

Ser Phe Lys Asn Met Cys Lys Leu Arg Pro Leu Leu Gln Lys Trp Val  
195 200 205

Glu Glu Ala Asp Asn Asn Glu Asn Leu Gln Glu Ile Cys Lys Ala Glu  
210 215 220

Thr Leu Val Gln Ala Arg Lys Arg Lys Arg Thr Ser Ile Glu Asn Arg  
225 230 235 240

Val Arg Gly Asn Leu Glu Asn Leu Phe Leu Gln Cys Pro Lys Pro Thr  
245 250 255

Leu Gln Gln Ile Ser His Ile Ala Gln Gln Leu Gly Leu Glu Lys Asp  
260 265 270

Val Val Arg Val Trp Phe Cys Asn Arg Arg Gln Lys Gly Lys Arg Ser

275                                      280                                      285  
 Ser Ser Asp Tyr Ala Gln Arg Glu Asp Phe Glu Ala Ala Gly Ser Pro  
 290                                      295                                      300  
 Phe Ser Gly Gly Pro Val Ser Phe Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Phe  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Gly Thr Pro Gly Tyr Gly Ser Pro His Phe Thr Ala Leu Tyr Ser Ser  
 325                                      330                                      335  
 Val Pro Phe Pro Glu Gly Glu Ala Phe Pro Pro Val Ser Val Thr Thr  
 340                                      345                                      350  
 Leu Gly Ser Pro Met His Ser Asn  
 355                                      360  
  
 <210> 41  
 <211> 1280  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (122)..(1219)  
 <400> 41  
 tgaggggctg agaagagagc aattcacact tgattagctc ccaggctcct gaattgagca 60  
 gaggaggcta gaccgctgag ctgcgcaccc cagaggctgc tctaccctgg ctcagacgac 120  
 c atg cag cct tat caa cgg ctt ctg gcg ctt ggc ttc ctt ctg tta acc 169  
 Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Leu Ala Leu Gly Phe Leu Leu Leu Thr  
 1                                      5                                      10                                      15  
  
 ctg ccc tgg ggc cag aca tcc gag ttt caa gac tct gac ctt ttg cag 217  
 Leu Pro Trp Gly Gln Thr Ser Glu Phe Gln Asp Ser Asp Leu Leu Gln  
 20                                      25                                      30  
  
 ttt ctg gga tta gag aaa gcg cct tca cct cac agg ttc caa cct gtg 265  
 Phe Leu Gly Leu Glu Lys Ala Pro Ser Pro His Arg Phe Gln Pro Val  
 35                                      40                                      45  
  
 cct cgc gtc tta agg aaa atc atc cgg gct cga gaa gcc gct gca gcc 313

Pro	Arg	Val	Leu	Arg	Lys	Ile	Ile	Arg	Ala	Arg	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala		
50						55					60						
agt	ggg	gcc	tcg	cag	gac	tta	tgc	tac	gtg	aag	gag	ctg	ggt	gtt	cgt		361
Ser	Gly	Ala	Ser	Gln	Asp	Leu	Cys	Tyr	Val	Lys	Glu	Leu	Gly	Val	Arg		
65					70					75					80		
ggg	aac	ctg	ctt	cag	ctt	ctc	cca	gac	cag	ggt	ttt	ttc	ctt	aat	aca		409
Gly	Asn	Leu	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	Asp	Gln	Gly	Phe	Phe	Leu	Asn	Thr		
				85					90					95			
cag	aaa	cct	ttc	caa	gat	ggc	tcc	tgt	ctc	cag	aag	gtc	ctc	tat	ttt		457
Gln	Lys	Pro	Phe	Gln	Asp	Gly	Ser	Cys	Leu	Gln	Lys	Val	Leu	Tyr	Phe		
			100					105					110				
aac	ttg	tct	gcc	atc	aaa	gaa	aag	gca	aag	ttg	acc	atg	gcc	cag	ctg		505
Asn	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Glu	Lys	Ala	Lys	Leu	Thr	Met	Ala	Gln	Leu		
		115						120					125				
act	cta	gac	ttg	ggg	ccc	agg	tcc	tac	tat	aac	ctg	cga	cca	gag	ctg		553
Thr	Leu	Asp	Leu	Gly	Pro	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Arg	Pro	Glu	Leu		
	130					135						140					
gtg	gtt	gct	ctg	tct	gtg	gtt	cag	gac	cgg	ggc	gtg	tgg	ggg	cga	tcc		601
Val	Val	Ala	Leu	Ser	Val	Val	Gln	Asp	Arg	Gly	Val	Trp	Gly	Arg	Ser		
145					150					155					160		
cac	cct	aag	gtg	ggc	aga	ttg	ctt	ttt	ctg	cgg	tct	gtc	cct	ggg	cct		649
His	Pro	Lys	Val	Gly	Arg	Leu	Leu	Phe	Leu	Arg	Ser	Val	Pro	Gly	Pro		
				165					170					175			
caa	ggt	cag	ctc	cag	ttc	aac	ctg	cag	ggt	gcg	ctt	aag	gat	tgg	agc		697
Gln	Gly	Gln	Leu	Gln	Phe	Asn	Leu	Gln	Gly	Ala	Leu	Lys	Asp	Trp	Ser		
			180					185					190				
agc	aac	cga	ctg	aag	aat	ttg	gac	tta	cac	tta	gag	att	ttg	gtc	aaa		745
Ser	Asn	Arg	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Leu	His	Leu	Glu	Ile	Leu	Val	Lys		
		195					200					205					
gag	gac	aga	tac	tcc	agg	gta	act	gtc	cag	ccc	gag	aac	ccc	tgt	gac		793

Glu Asp Arg Tyr Ser Arg Val Thr Val Gln Pro Glu Asn Pro Cys Asp	
210 215 220	
ccg ctg ctc cgc tct cta cat gcc tcg ctg ctg gtg gta acc ctc aat	841
Pro Leu Leu Arg Ser Leu His Ala Ser Leu Leu Val Val Thr Leu Asn	
225 230 235 240	
cct aaa cac tgt cat cct tct tcc aga aaa agg agg gcg gcc atc tct	889
Pro Lys His Cys His Pro Ser Ser Arg Lys Arg Arg Ala Ala Ile Ser	
245 250 255	
gtc ccc aag ggt ttc tgt agg aac ttc tgc cac cgt cat cag ctg ttc	937
Val Pro Lys Gly Phe Cys Arg Asn Phe Cys His Arg His Gln Leu Phe	
260 265 270	
atc aac ttc cag gac ctg ggt tgg cac aag tgg gtc atc gcc cct aag	985
Ile Asn Phe Gln Asp Leu Gly Trp His Lys Trp Val Ile Ala Pro Lys	
275 280 285	
ggg ttc atg gca aat tac tgt cat gga gag tgc ccc ttc tca atg acc	1033
Gly Phe Met Ala Asn Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Ser Met Thr	
290 295 300	
acg tat tta aat agt tcc aat tat gct ttc atg cag gct ctg atg cat	1081
Thr Tyr Leu Asn Ser Ser Asn Tyr Ala Phe Met Gln Ala Leu Met His	
305 310 315 320	
atg gct gac ccc aag gtc ccc aag gct gtc tgt gtc ccc acc aag ctc	1129
Met Ala Asp Pro Lys Val Pro Lys Ala Val Cys Val Pro Thr Lys Leu	
325 330 335	
tcg ccc atc tcc atg ctc tat cag gat agt gat aag aac gtc att ctc	1177
Ser Pro Ile Ser Met Leu Tyr Gln Asp Ser Asp Lys Asn Val Ile Leu	
340 345 350	
cga cat tat gaa gac atg gta gtc gat gag tgt ggg tgt ggg	1219
Arg His Tyr Glu Asp Met Val Val Asp Glu Cys Gly Cys Gly	
355 360 365	
tagtctcggg actaggctag gagtgtgctt agggtaaate ctttaataaaa actaccaccc	1279

c

1280

<210> 42  
 <211> 366  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 42

Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Leu Ala Leu Gly Phe Leu Leu Leu Thr  
 1 5 10 15

Leu Pro Trp Gly Gln Thr Ser Glu Phe Gln Asp Ser Asp Leu Leu Gln  
 20 25 30

Phe Leu Gly Leu Glu Lys Ala Pro Ser Pro His Arg Phe Gln Pro Val  
 35 40 45

Pro Arg Val Leu Arg Lys Ile Ile Arg Ala Arg Glu Ala Ala Ala Ala  
 50 55 60

Ser Gly Ala Ser Gln Asp Leu Cys Tyr Val Lys Glu Leu Gly Val Arg  
 65 70 75 80

Gly Asn Leu Leu Gln Leu Leu Pro Asp Gln Gly Phe Phe Leu Asn Thr  
 85 90 95

Gln Lys Pro Phe Gln Asp Gly Ser Cys Leu Gln Lys Val Leu Tyr Phe  
 100 105 110

Asn Leu Ser Ala Ile Lys Glu Lys Ala Lys Leu Thr Met Ala Gln Leu  
 115 120 125

Thr Leu Asp Leu Gly Pro Arg Ser Tyr Tyr Asn Leu Arg Pro Glu Leu  
 130 135 140

Val Val Ala Leu Ser Val Val Gln Asp Arg Gly Val Trp Gly Arg Ser  
 145 150 155 160

His Pro Lys Val Gly Arg Leu Leu Phe Leu Arg Ser Val Pro Gly Pro  
 165 170 175



Gln Gly Gln Leu Gln Phe Asn Leu Gln Gly Ala Leu Lys Asp Trp Ser  
                   180                                  185                                  190

Ser Asn Arg Leu Lys Asn Leu Asp Leu His Leu Glu Ile Leu Val Lys  
                   195                                  200                                  205

Glu Asp Arg Tyr Ser Arg Val Thr Val Gln Pro Glu Asn Pro Cys Asp  
                   210                                  215                                  220

Pro Leu Leu Arg Ser Leu His Ala Ser Leu Leu Val Val Thr Leu Asn  
                   225                                  230                                  235                                  240

Pro Lys His Cys His Pro Ser Ser Arg Lys Arg Arg Ala Ala Ile Ser  
                                   245                                  250                                  255

Val Pro Lys Gly Phe Cys Arg Asn Phe Cys His Arg His Gln Leu Phe  
                   260                                  265                                  270

Ile Asn Phe Gln Asp Leu Gly Trp His Lys Trp Val Ile Ala Pro Lys  
                   275                                  280                                  285

Gly Phe Met Ala Asn Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Ser Met Thr  
                   290                                  295                                  300

Thr Tyr Leu Asn Ser Ser Asn Tyr Ala Phe Met Gln Ala Leu Met His  
                   305                                  310                                  315                                  320

Met Ala Asp Pro Lys Val Pro Lys Ala Val Cys Val Pro Thr Lys Leu  
                                   325                                  330                                  335

Ser Pro Ile Ser Met Leu Tyr Gln Asp Ser Asp Lys Asn Val Ile Leu  
                   340                                  345                                  350

Arg His Tyr Glu Asp Met Val Val Asp Glu Cys Gly Cys Gly  
                   355                                  360                                  365

<210> 43

<211> 1224

<212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (37)..(1128)

&lt;400&gt; 43

ggagctctcc ccggtctgac agccactcca gaggcc atg ctt cgt ttc ttg cca 54  
 Met Leu Arg Phe Leu Pro  
 1 5

gat ttg gct ttc agc ttc ctg tta att ctg gct ttg ggc cag gca gtc 102  
 Asp Leu Ala Phe Ser Phe Leu Leu Ile Leu Ala Leu Gly Gln Ala Val  
 10 15 20

caa ttt caa gaa tat gtc ttt ctc caa ttt ctg ggc tta gat aag gcg 150  
 Gln Phe Gln Glu Tyr Val Phe Leu Gln Phe Leu Gly Leu Asp Lys Ala  
 25 30 35

cct tca ccc cag aag ttc caa cct gtg cct tat atc ttg aag aaa att 198  
 Pro Ser Pro Gln Lys Phe Gln Pro Val Pro Tyr Ile Leu Lys Lys Ile  
 40 45 50

ttc cag gat cgc gag gca gca gcg acc act ggg gtc tcc cga gac tta 246  
 Phe Gln Asp Arg Glu Ala Ala Ala Thr Thr Gly Val Ser Arg Asp Leu  
 55 60 65 70

tgc tac gta aag gag ctg ggc gtc cgc ggg aat gta ctt cgc ttt ctc 294  
 Cys Tyr Val Lys Glu Leu Gly Val Arg Gly Asn Val Leu Arg Phe Leu  
 75 80 85

cca gac caa ggt ttc ttt ctt tac cca aag aaa att tcc caa gct tcc 342  
 Pro Asp Gln Gly Phe Phe Leu Tyr Pro Lys Lys Ile Ser Gln Ala Ser  
 90 95 100

tcc tgc ctg cag aag ctc ctc tac ttt aac ctg tct gcc atc aaa gaa 390  
 Ser Cys Leu Gln Lys Leu Leu Tyr Phe Asn Leu Ser Ala Ile Lys Glu  
 105 110 115

agg gaa cag ttg aca ttg gcc cag ctg ggc ctg gac ttg ggg ccc aat 438  
 Arg Glu Gln Leu Thr Leu Ala Gln Leu Gly Leu Asp Leu Gly Pro Asn  
 120 125 130

tct tac tat aac ctg gga cca gag ctg gaa ctg gct ctg ttc ctg gtt	486
Ser Tyr Tyr Asn Leu Gly Pro Glu Leu Glu Leu Ala Leu Phe Leu Val	
135                                      140                                      145                                      150	
cag gag cct cat gtg tgg ggc cag acc acc cct aag cca ggt aaa atg	534
Gln Glu Pro His Val Trp Gly Gln Thr Thr Pro Lys Pro Gly Lys Met	
155                                      160                                      165	
ttt gtg ttg cgg tca gtc cca tgg cca caa ggt gct gtt cac ttc aac	582
Phe Val Leu Arg Ser Val Pro Trp Pro Gln Gly Ala Val His Phe Asn	
170                                      175                                      180	
ctg ctg gat gta gct aag gat tgg aat gac aac ccc cgg aaa aat ttc	630
Leu Leu Asp Val Ala Lys Asp Trp Asn Asp Asn Pro Arg Lys Asn Phe	
185                                      190                                      195	
ggg tta ttc ctg gag ata ctg gtc aaa gaa gat aga gac tca ggg gtg	678
Gly Leu Phe Leu Glu Ile Leu Val Lys Glu Asp Arg Asp Ser Gly Val	
200                                      205                                      210	
aat ttt cag cct gaa gac acc tgt gcc aga cta aga tgc tcc ctt cat	726
Asn Phe Gln Pro Glu Asp Thr Cys Ala Arg Leu Arg Cys Ser Leu His	
215                                      220                                      225                                      230	
gct tcc ctg ctg gtg gtg act ctc aac cct gat cag tgc cac cct tct	774
Ala Ser Leu Leu Val Val Thr Leu Asn Pro Asp Gln Cys His Pro Ser	
235                                      240                                      245	
cgg aaa agg aga gca gcc atc cct gtc ccc aag ctt tct tgt aag aac	822
Arg Lys Arg Arg Ala Ala Ile Pro Val Pro Lys Leu Ser Cys Lys Asn	
250                                      255                                      260	
ctc tgc cac cgt cac cag cta ttc att aac ttc cgg gac ctg ggt tgg	870
Leu Cys His Arg His Gln Leu Phe Ile Asn Phe Arg Asp Leu Gly Trp	
265                                      270                                      275	
cac aag tgg atc att gcc ccc aag ggg ttc atg gca aat tac tgc cat	918
His Lys Trp Ile Ile Ala Pro Lys Gly Phe Met Ala Asn Tyr Cys His	
280                                      285                                      290	

gga gag tgt ccc ttc tca ctg acc atc tct ctc aac agc tcc aat tat 966  
 Gly Glu Cys Pro Phe Ser Leu Thr Ile Ser Leu Asn Ser Ser Asn Tyr  
 295 300 305 310

gct ttc atg caa gcc ctg atg cat gcc gtt gac cca gag atc ccc cag 1014  
 Ala Phe Met Gln Ala Leu Met His Ala Val Asp Pro Glu Ile Pro Gln  
 315 320 325

gct gtg tgt atc ccc acc aag ctg tct ccc att tcc atg ctc tac cag 1062  
 Ala Val Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Pro Ile Ser Met Leu Tyr Gln  
 330 335 340

gac aat aat gac aat gtc att cta cga cat tat gaa gac atg gta gtc 1110  
 Asp Asn Asn Asp Asn Val Ile Leu Arg His Tyr Glu Asp Met Val Val  
 345 350 355

gat gaa tgt ggg tgt ggg taggatgtca gaaatgggaa tagaaggagt 1158  
 Asp Glu Cys Gly Cys Gly  
 360

gttcttaggg taaatctttt aataaaacta cctatctggt ttatgaccac ttagatcgaa 1218  
 atgtca 1224

<210> 44

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Leu Arg Phe Leu Pro Asp Leu Ala Phe Ser Phe Leu Leu Ile Leu  
 1 5 10 15

Ala Leu Gly Gln Ala Val Gln Phe Gln Glu Tyr Val Phe Leu Gln Phe  
 20 25 30

Leu Gly Leu Asp Lys Ala Pro Ser Pro Gln Lys Phe Gln Pro Val Pro  
 35 40 45

Tyr Ile Leu Lys Lys Ile Phe Gln Asp Arg Glu Ala Ala Ala Thr Thr

50	55	60
Gly Val Ser Arg Asp Leu Cys Tyr Val Lys Glu Leu Gly Val Arg Gly		
65	70	75 80
Asn Val Leu Arg Phe Leu Pro Asp Gln Gly Phe Phe Leu Tyr Pro Lys		
85	90	95
Lys Ile Ser Gln Ala Ser Ser Cys Leu Gln Lys Leu Leu Tyr Phe Asn		
100	105	110
Leu Ser Ala Ile Lys Glu Arg Glu Gln Leu Thr Leu Ala Gln Leu Gly		
115	120	125
Leu Asp Leu Gly Pro Asn Ser Tyr Tyr Asn Leu Gly Pro Glu Leu Glu		
130	135	140
Leu Ala Leu Phe Leu Val Gln Glu Pro His Val Trp Gly Gln Thr Thr		
145	150	155 160
Pro Lys Pro Gly Lys Met Phe Val Leu Arg Ser Val Pro Trp Pro Gln		
165	170	175
Gly Ala Val His Phe Asn Leu Leu Asp Val Ala Lys Asp Trp Asn Asp		
180	185	190
Asn Pro Arg Lys Asn Phe Gly Leu Phe Leu Glu Ile Leu Val Lys Glu		
195	200	205
Asp Arg Asp Ser Gly Val Asn Phe Gln Pro Glu Asp Thr Cys Ala Arg		
210	215	220
Leu Arg Cys Ser Leu His Ala Ser Leu Leu Val Val Thr Leu Asn Pro		
225	230	235 240
Asp Gln Cys His Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ala Ala Ile Pro Val Pro		
245	250	255
Lys Leu Ser Cys Lys Asn Leu Cys His Arg His Gln Leu Phe Ile Asn		
260	265	270

Phe Arg Asp Leu Gly Trp His Lys Trp Ile Ile Ala Pro Lys Gly Phe  
275 280 285

Met Ala Asn Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Ser Leu Thr Ile Ser  
290 295 300

Leu Asn Ser Ser Asn Tyr Ala Phe Met Gln Ala Leu Met His Ala Val  
305 310 315 320

Asp Pro Glu Ile Pro Gln Ala Val Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Pro  
325 330 335

Ile Ser Met Leu Tyr Gln Asp Asn Asn Asp Asn Val Ile Leu Arg His  
340 345 350

Tyr Glu Asp Met Val Val Asp Glu Cys Gly Cys Gly  
355 360

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05350

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/09, C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/09, C12Q1/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), MEDLINE (STN),  
GenBank/DBJ/EMBL/GenSeq, SwissProt/PIR/GenSeq

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<u>X</u> A	Winston JT, Koepp DM, Zhu C, Elledge SJ, Harper JW, A family of mammalian F-box proteins. Current Biology, October, 1999, Vol.9, No.20, pages 1080 to 1182	<u>4-10, 33</u> 26-29
<u>X</u> A	WO 99/018989 A1 (Baylor College of Medicine), 22 April, 1999 (22.04.99), & US 6232081 B1	<u>4-10, 33</u> 26-29
A	WO 99/014372 A1 (Abbott Laboratories), 25 March, 1999 (25.03.99), & US 6207380 B1	4-10, 26-29, 33
A	WO 01/027249 A1 (Finnish Immunotechnology Ltd.), 19 April, 2001 (19.04.01)	4-10, 26-29, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August, 2002 (30.08.02)

Date of mailing of the international search report

17 September, 2002 (17.09.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05350

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Aapola U. et al., Isolation and initial characterization of a novel zinc finger gene, DNMT3L, on 21q22.3, related to the cytosine-5-methyltransferase 3 gene family. Genomics May 2000, Vol.65, No.3, pages 293 to 298	4-10, 26-29, 33
<u>P, X</u> P, A	WO 01/57266 A1 (HYSEQ Inc.), 09 August, 2001 (09.08.01)	<u>11-17, 33</u> 30-32
<u>X</u> A	EP 1074617 A2 (Helix Research Institute), 07 February, 2001 (07.02.01)	<u>11-17, 33</u> 30-32
<u>X</u> A	WO 94/015965 A1 (Johns Hopkins University School of Medicine), 21 July, 1994 (21.07.94), & EP 679163 A & US 5808007 A & JP 08-505771 A & CA 2153652 A	<u>4-10, 33</u> 26-29
<u>X</u> A	WO 00/005248 A1 (Eli Lilly and Co.), 03 February, 2000 (03.02.00), & US 5975848 A	<u>11-17, 33</u> 30-32
A	WO 94/24274 A1 (University of Edinburgh), 27 October, 1994 (27.10.94), & EP 695351 A & US 6146888 A & JP 09-500004 A & CA 2161088 A & AU 3435799 A & DE 69422034 D	1-38
A	TAKEDA J, SEINO S, BELL GI, Human Oct3 gene family: cDNA sequences, alternative splicing, gene organization, chromosomal location, and expression at low levels in adult tissues. Nucleic Acids Research September 1992, Vol.20, No.17, pages 4613 to 4620	1-38



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05350

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the applicant asserts that the present international application has a common technical feature contributing over the prior art of "enabling more accurate identification of ES cells by analyzing the expression states of a plural number of ECAT genes". However, this contribution can be made exclusively in case of combining a plural number of ECAT genes. In contrast, it is not requirement of the inventions as set forth in claims of the present international application to combine a plural number of ECAT genes. Thus, the applicant's assertion cannot be accepted.

Since the order of payment of additional fees is seemingly reasonable, it is recognized that this application (continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05350

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

has "9" inventions as stated in the order of payment of the fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. C12N15/09, C12Q1/68

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. C12N15/09, C12Q1/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2002年  
日本国登録実用新案公報 1994-2002年  
日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), MEDLINE (STN),  
GenBank/DBJ/EMBL/GenSeq, SwissProt/PIR/GenSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> A	Winston JT, Koepp DM, Zhu C, Elledge SJ, Harper JW. A family of mammalian F-box proteins. Current Biology, October 1999, Vol.9, No.20, p.1080-1182	<u>4-10, 33</u> 26-29
<u>X</u> A	WO 99/018989 A1 (Baylor College of Medicine) 1999-04-22 & US 6232081 B1	<u>4-10, 33</u> 26-29
A	WO 99/014372 A1 (Abbott Laboratories) 1999-03-25 & US 6207380 B1	4-10, 26-29, 33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30.08.02

国際調査報告の発送日 17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
北村 弘樹



4B 9349

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/027249 A1 (Finnish Immunotechnology LTD.) 2001-04-19	4-10, 26-29, 33
A	Aapola U. et al. Isolation and initial characterization of a novel zinc finger gene, DNMT3L, on 21q22.3, related to the cytosine-5-methyltransferase 3 gene family. Genomics May 2000, Vol.65, No.3, p.293-298	4-10, 26-29, 33
<u>PX</u> <u>PA</u>	WO 01/57266 A1 (HYSEQ Inc.) 2001-08-09	<u>11-17, 33</u> 30-32
<u>X</u> <u>A</u>	EP 1074617 A2 (Helix Research Institute) 2001-02-07	<u>11-17, 33</u> 30-32
<u>X</u> <u>A</u>	WO 94/015965 A1 (Johns Hopkins University School of Medicine) 1994-07-21 & EP 679163 A & US 5808007 A & JP 08-505771 A & CA 2153652 A	<u>4-10, 33</u> 26-29
<u>X</u> <u>A</u>	WO 00/005248 A1 (Eli Lilly and Company) 2000-02-03 & US 5975848 A	<u>11-17, 33</u> 30-32
A	WO 94/24274 A1 (University of Edinburgh) 1994-10-27 & EP 695351 A & US 6146888 A & JP 09-500004 A & CA 2161088 A & AU 3435799 A & DE 69422034 D	1-38
A	TAKEDA J, SEINO S, BELL GI. Human Oct3 gene family: cDNA sequences, alternative splicing, gene organization, chromosomal location, and expression at low levels in adult tissues. Nucleic Acids Research September 1992, Vol.20, No.17, pages 4613-4620	1-38

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

出願人が、本件国際出願が先行技術に対し共通して貢献し得る技術的特徴として主張する「複数のECAT遺伝子の発現状況の解析が可能になり、より正確なES細胞の同定が可能となる」ということは、複数のECAT遺伝子を組み合わせて用いる場合にのみいえることである。これに対し、本件国際出願の請求の範囲に記載の発明は、複数のECAT遺伝子を組み合わせることを要件とするものではないから、出願人の主張はこれを採用することができない。

また、追加手数料納付命令の理由は、妥当なものとして是認できるものであるから、追加手数料納付命令書に記載の通り、本出願に係る発明の数は「9」と認める。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかった<sup>6</sup>ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかった<sup>6</sup>ので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。